

# Clasificación, manejo y complicaciones de los Hemangiomas de la infancia

(Classification, treatment and complications of infantile Hemangiomas)

Alexandra Balma-Mena, Irene Lara-Corrales

## Revisión

ISSN 1409-0090/2010/22/1/7-13  
Acta Pediátrica Costarricense, ©2010  
Asociación Costarricense de Pediatría

"Hospital for Sick Children",  
División de Dermatología  
Pediátrica, Toronto, Canadá

**Abreviaturas:** HI, hemangioma infantil; RICH, hemangiomas congénitos de involución rápida; NICH, hemangiomas congénitos que no involucionan

**Correspondencia:** Dra. Irene Lara Corrales, Hospital for Sick Children 555 University Avenue, Toronto, ON M5G1X8, Canada, correo electrónico: irelaraco@gmail.com

### ☑ *Resumen*

Los hemangiomas de la infancia o hemangiomas infantiles (HI) son los tumores benignos más comunes en pediatría. Su diagnóstico y manejo combinan la ciencia y el arte. A pesar de su alta prevalencia en poblaciones pediátricas, aún hoy en día se desconoce el mecanismo por el cual estos tumores proliferan y se entiende poco el porque de su formación, por lo tanto el manejo óptimo sigue siendo controversial. En las manos de los pediatras muchas veces recae no solo el reconocer estos tumores, sino también la dura tarea de saber cuando se debe intervenir, o cuando se debe dejar que estos tumores involucionen por cuenta propia. En este artículo se brinda una actualización sobre la clasificación, manejo, tratamiento y complicaciones de los HI.

**Descriptores:** tumores infantiles, hemangiomas de la infancia, clasificación, manejo, tratamiento, complicaciones, síndrome PHACES, síndrome PELVIC, síndrome SACRAL.

### ☑ *Abstract*

The hemangiomas of infancy or infantile hemangiomas (IH) are the benign tumors most frequently seen in pediatrics. Their diagnosis and management combines science and art. Even though there is a high prevalence in pediatric populations, even today the mechanism by which these tumors proliferate is unknown and little is understood about their formation, due to this, the optimal management continues to be controversial. Many times in the hands of pediatricians falls not only the recognition of these tumors, but also the hard endeavour of knowing when they should intervene or when these tumors should be left to involute on their own. This article provides an update on the classification, management, treatment and complications of IH.

**Key words:** pediatric tumors, hemangiomas of infancy, classification, management, treatment, complications, PHACES syndrome, PELVIC syndrome, SACRAL syndrome.

El término Hemangioma infantil (HI) se refiere a un tumor dado por la proliferación de células endoteliales que característicamente tiene una fase proliferativa inicial que es seguida por una fase de involución lenta. La mayoría no están presentes al nacer, y esta característica puede ayudar a diferenciarlos

de los hemangiomas congénitos, que se consideran una entidad diferente y no tienen la misma historia natural.

Tradicionalmente se ha citado una incidencia de HI de hasta un 10 a 12% <sup>1-3</sup>, pero recientemente una revisión sistemática sugiere que la incidencia real podría ser más baja <sup>4</sup>.

Los HI son más comunes en el sexo femenino, en prematuros (en especial aquellos con peso al nacer menor de 1,500 gramos), caucásicos, en niños cuyas madres tuvieron biopsias de las vellosidades coriónicas durante el embarazo y en productos de embarazos múltiples. <sup>5-8</sup> Los HI se localizan más frecuentemente en la cabeza y cuello (60%), seguido por el tronco (25%) y las extremidades (15%). <sup>9</sup>

Clásicamente se han descrito tres fases en la vida de los hemangiomas: proliferativa, meseta e involución. En la fase proliferativa estos tumores crecen rápidamente (puede durar hasta un año), en la fase de meseta el crecimiento desacelera (1 a 8 años) y finalmente la fase de involución se caracteriza por la apoptosis y desaparición de las células que formaban el tumor (puede llegar hasta los 10 años). <sup>10</sup> Posterior a la fase de involución, en un 50 a 60% de los pacientes, la piel vuelve a su estado normal, mientras que en el 40 a 50% queda algún cambio residual (telangiectasias, cicatrices, atrofia, despigmentación). <sup>11, 12</sup>

Un estudio prospectivo reciente examinó las características del crecimiento de los hemangiomas y rebatía algunos de estos puntos. <sup>13</sup> Este estudio reveló que un 80% de los hemangiomas alcanza su tamaño máximo a los 5 meses de edad (la fase proliferativa temprana finalizó a una edad media de 3.2 +/- 1.7 meses). También se observó que los hemangiomas profundos aparecen más tardíamente y crecen por más tiempo en comparación con los superficiales. Finalmente observaron que la fase de meseta puede que no sea una fase como tal, sino un balance dinámico en el proceso continuo dado por el crecimiento (factores proliferativos) y la involución (apoptosis).

Las características clínicas de los HI son variables. Las lesiones superficiales tienden a ser pápulas o nódulos rojos y algunas veces lobulados, mientras las profundas son nódulos suaves de color azulado y pueden tener telangiectasias en la superficie. Inicialmente la temperatura de los HI está aumentada con respecto a la piel a su alrededor, y su temperatura baja conforme estos involucionan.

## ☑ Clasificación

En la literatura el término hemangioma se ha utilizado para referirse a una serie de lesiones vasculares diversas, en especial antes de 1980. Según la clasificación propuesta por ISSVA en 1996, las anomalías vasculares se dividen en tumores o malformaciones. (Cuadro 1). <sup>14</sup> Los HI caen dentro del grupo de tumores, y es importante diferenciarlos de los hemangiomas congénitos que no tienen la misma historia natural. Los hemangiomas congénitos están completamente formados al nacer y tienen una involución rápida, o no involucionan del todo, por lo que se conocen como Hemangiomas congénitos de involución rápida o Hemangiomas congénitos que no involucionan ( RICH y NICH, por sus siglas en inglés). <sup>15</sup>

Los HI se clasifican en superficiales, profundos o mixtos dependiendo de su extensión. Otros términos aceptados para clasificar los hemangiomas describen el subtipo morfológico o su estadio (Cuadro 2). <sup>13</sup>

**Cuadro 1. Clasificación de la ISSVA para anomalías vasculares.**

| Tumores vasculares                    | Malformaciones vasculares                  |
|---------------------------------------|--|
| 1. Hemangiomas                        | 1. Flujo rápido                            |
| 2. Hemangiomatosis                    | • Malformación o fístula arteriovenosa     |
| 3. Hemangiomas congénitos (NICH/RICH) | 2. Flujo lento                             |
| 4. Hemangioendotelioma                | • Venosas                                  |
| 5. Angioma tufted                     | • Linfáticas                               |
| 6. Granuloma piogénico                | • Capilares                                |
|                                       | • Glomulovenosas                           |
|                                       | 3. Otras                                   |
|                                       | • Mixtas                                   |
|                                       | • Cutis marmorata telangiectasia congénita |
|                                       | • Síndromes                                |

Adaptada de Enjolras O, referencia 14.

**Cuadro 2. Clasificación de los hemangiomas**

| Descripción | Subtipo morfológico | Estadio                |
|-------------|---------------------|------------------------|
| Superficial | Localizado          | Naciente               |
| Profundo    | Segmentario         | Proliferación temprana |
| Mixto       | Intermedio          | Proliferación tardía   |
|             | Multifocal          | Meseta                 |
|             |                     | Involución             |
|             |                     | Abortivo               |

## ☑ Manejo

La decisión de tratar o no un hemangioma va a depender de varios factores y debe de ser discutida abiertamente con los padres. La mayoría de los hemangiomas no van a necesitar de intervención alguna, pero requieren un seguimiento cercano para ver como evolucionan y si en algún momento requieren intervención. La decisión de observar estos pacientes requiere de mucha educación a los padres, y además de delinear una serie de señales de alarma que los padres pueden percibir para detectar o prevenir complicaciones. Este tratamiento no activo es el que la mayoría de los pacientes deben recibir.

Alrededor de un 10 a 20% de los HI, debido a que su localización y/o complicaciones, pueden causar serias consecuencias estéticas, funcionales o inclusive vitales, y estos son los que requieren intervenciones más agresivas.<sup>16</sup> En general, aquellos tumores que afectan áreas de riesgo de dar complicaciones funcionales (párpados, punta de la nariz, labios o vía aérea), aquellos que son de gran tamaño y causan insuficiencia cardíaca o desfiguración, y los hemangiomas ulcerados, son los que usualmente se decide tratar.

A pesar de muchas terapias emergentes (interferon, vincristina, ciclofosfamida, bleomicina, imiquimod, becaplermina y láser), los esteroides se han mantenido como la primer línea de tratamiento. Un estudio mostró que un 84% de los pacientes a quienes se les dieron esteroides orales presentaron disminución en el tamaño de la lesión o cesó el crecimiento en la fase proliferativa.<sup>17</sup> La dosis y la duración del tratamiento recomendadas son muy diversas y varían en diferentes centros. Un meta-análisis sobre el uso de esteroides para HI mostró que una dosis de prednisona de 2-3 mg/Kg/día resultó en una respuesta de un 75% de las lesiones, una dosis mayor resultó en mayor respuesta (94%) pero también en más efectos secundarios por el tratamiento, y una dosis menor presentó menos efectos secundarios, pero menor respuesta y se observó mayor efecto rebote (70%).<sup>18</sup> Por lo general, la mayoría de los regimenes recomiendan iniciar con una dosis de 2-3mg/Kg por día de prednisona durante el primer mes de tratamiento, si hay regresión o disminución en la proliferación, la dosis se va disminuyendo en los siguientes meses.<sup>19</sup>

El uso de esteroides intralesionales también se ha utilizado para hemangiomas, tratando de minimizar las complicaciones de los esteroides orales, y hay quienes lo han encontrado efectivo en el manejo de hemangiomas localizados.<sup>20</sup> Con esta

vía de administración para hemangiomas perioculares se han reportado casos de oclusión de la arteria retiniana causando ceguera, necrosis de los párpados, cicatrices, atrofia grasa y despigmentación<sup>19</sup>, por lo que su uso se debe realizar con cautela y por manos experimentadas.

Los efectos secundarios que se han descrito en pacientes con HI tratados con esteroides son los siguientes: características cushingoides, retardo del crecimiento, reflujo gastroesofágico, irritación y ulceración gástrica, anomalías de fluidos y electrolitos, hipertensión, hiperglicemia, trastornos de carácter e inmunosupresión. Estos efectos secundarios no solo se han visto con el uso de esteroides orales, pero también en pacientes que reciben esteroides intralesionales.

Recientemente un grupo francés publicó uno de los más grandes descubrimientos en el manejo de los HI, reportando el propanolol como otra opción de tratamiento en estos pacientes.<sup>21</sup> El uso de este beta-bloqueador no selectivo en esta población se dio inicialmente como tratamiento de la hipertensión que algunos pacientes desarrollaban por el uso de los esteroides orales. Los médicos tratantes vieron que al iniciar el propanolol para la hipertensión, los hemangiomas mejoraban notablemente (dosis de 2 a 3 mg/Kg/día). Por estas observaciones nació la opción de tratar estos pacientes con propanolol y se han reportado buenos resultados con esta intervención.<sup>22</sup> La menor cantidad de efectos secundarios asociados al uso del propanolol, en especial cuando se compara a los vistos con esteroides, hacen muy atractivo su uso, y en muchos centros el propanolol esta desplazando el uso de esteroides como primera línea de tratamiento en HI.

En casos de hemangiomas complicados, que requieran tratamiento y que no tienen buena respuesta a los esteroides o propanolol, o bien que por efectos secundarios de los esteroides haya que suspender estos, se deben considerar otros tratamientos anti-angiogénicos. El interferon alfa 2-A inhibe migración de células endoteliales<sup>23</sup> y se ha demostrado efectivo para el tratamiento de hemangiomas.<sup>24, 25</sup> La preocupación más grande con el uso de este tratamiento es el potencial desarrollo de diplegia espástica irreversible, ya que los síntomas no mejoran luego de suspender el interferon.<sup>26</sup>

Otra de las modalidades de tratamiento que se ha descrito para HI es la vincristina. Este medicamento se ha reportado efectivo y seguro para el manejo de HI.<sup>16</sup>

Varias publicaciones han descrito el uso de láser para tratar hemangiomas superficiales y ulcerados. Una de estas publicaciones presenta 39 hemangiomas superficiales (no más de 5mm y sin componente profundo) que presentaron resolución completa en un 61.5% de los casos a una edad promedio de 39 semanas luego de 2.4 tratamientos.<sup>27</sup> Importante de considerar, es que estos hemangiomas superficiales son los que probablemente involucionan en su totalidad dando muy buenos resultados estéticos sin ninguna intervención. Además es importante considerar que el uso de láser no es inocuo, y puede producir cicatrices atróficas y ulceraciones severas.<sup>28</sup> En casos de hemangiomas ulcerados, el uso de láser puede considerarse, ya que se ha visto es efectivo para tratar las ulceraciones.

Otra opción terapéutica que se debe considerar en una minoría de casos es la cirugía, pero esta se debe reservar para casos de hemangiomas localizados y superficiales, o para tratar los cambios residuales que dejan los hemangiomas.

### ☑ *Complicaciones*

Las complicaciones más frecuentes asociadas a los hemangiomas infantiles son ulceraciones, infecciones y aquellas relacionadas con la funcionalidad del órgano en donde se encuentre la lesión (Cuadro 3).

#### Ulceración

Esta es la complicación mas frecuente que se ha reportado en alrededor de un 15% de los hemangiomas.<sup>29</sup> Las ulceraciones se observan mas comúnmente durante la fase proliferativa y la mayoría se localizan en sitios de fricción, a nivel

genital, cervical o perioral.<sup>30</sup> Los efectos deletéreos de las ulceraciones incluyen: irritabilidad, dolor, infección secundaria y hemorragia, así como cicatrices permanentes y desfiguración.<sup>31</sup> El tratamiento de las ulceraciones está relacionado al manejo de heridas: se recomienda el uso de barreras protectora como petrolatum, óxido de zinc, antibióticos tópicos y apósitos. El manejo del dolor debe ser agresivo, en especial al manipular las lesiones, como con el cambio de apósitos y durante la limpieza de las mismas. Se recomienda mantener las zonas ulceradas bajo oclusión, dar analgesia oral con acetaminofén, ibuprofeno o codeína y en casos severos, el uso de láser.<sup>32</sup>

#### Hemangiomas periorculares

Los hemangiomas localizados en los párpados pueden producir ptosis, estrabismo y anisometropía. El resultado final de un hemangioma no tratado que obstruya el campo visual es ambliopía por privación, secundario a la obstrucción del eje visual. En niños menores de 2 años, 2 semanas de privación visual puede llevar a déficit visual cortical permanente<sup>33, 34</sup> y esto es lo que se trata de prevenir con intervenciones tempranas. El tratamiento médico en estos casos debe ser sistémico y el manejo se debe llevar a cabo en forma conjunta con un oftalmólogo, para prevenir la pérdida visual permanente.<sup>35</sup>

#### Hemangiomas hepáticos

Los hemangiomas hepáticos se han reportado como un hallazgo único o asociados a múltiples hemangiomas en piel. Se clasifican de esta manera en: focales, multifocales y difusos.<sup>36</sup> Arbitrariamente se recomienda investigar la presencia de hemangiomas hepáticos con un número de 5 o más hemangiomas cutáneos (sin importar su tamaño). El mejor estudio para su detección es el ultrasonido, el cual se recomienda como método de tamizaje, sin embargo se puede solicitar una tomografía axial computarizada o una resonancia magnética, dependiendo del caso. El curso de los hemangiomas hepáticos es similar al descrito anteriormente: la mayoría desaparecen con la edad y tienen un curso benigno. Una de las complicaciones relacionadas con esta localización es la presencia de derivaciones porto-venosas provenientes de estas lesiones que pueden causar insuficiencia cardíaca congestiva. En casos de sospecha clínica y ante la presencia de lesiones hepáticas, se recomienda una valoración cardíaca con ecocardiograma para descartar esta complicación. El manejo médico debe ser agresivo con tratamiento sistémico que incluya esteroides, propranolol, y en casos refractarios, considerar el uso de ciclofosfamida y vincristina.

**Cuadro 3. Posibles complicaciones de los Hemangiomas infantiles según su localización**

| Localización                               | Posible complicación                |
|--|-------------------------------------|
| Párpados, periorcular                      | Ambliopía, estrabismo, astigmatismo |
| Area lumbosacra                            | Síndrome PELVIS o SACRAL            |
| Cara (lesión grande o en placa)            | Síndrome PHACES                     |
| Area del pañal, axila, cuello              | Ulceración                          |
| Nariz                                      | Deformidad permanente               |
| Higado                                     | Insuficiencia cardíaca              |
| Area mandibular                            | Compromiso de vía aérea, estridor   |
| Boca, labios                               | Dificultad para comer               |
| Cualquier parte del cuerpo (lesión grande) | Hipotiroidismo                      |
| Hemangiomas multiples                      | Compromiso visceral                 |



Figura 1. Hemangioma de la infancia.

Los hemangiomas hepáticos difusos también pueden llevar a hipotiroidismo. Este fenómeno se debe a una mayor degradación de las hormonas tiroideas por la iodotironina deiodinasa tipo 3 presente a nivel hepático; a este proceso se le denomina "hipotiroidismo de consumo".<sup>37</sup> Este fenómeno no se hace evidente hasta las semanas 4-6 de vida cuando inicia la fase proliferativa de los HI por lo cual estos casos no se pueden detectar a través del tamizaje neonatal. La detección del hipotiroidismo en una etapa inicial es esencial para prevenir el déficit intelectual y retardo del crecimiento.<sup>38</sup> El tratamiento se debe iniciar con esteroides a dosis altas, así como terapia hormonal de reemplazo requerida para el paciente. Se han reportado casos asociados con HI que han requerido hasta 3 veces la dosis comúnmente utilizada para el tratamiento de hipotiroidismo congénito.<sup>38</sup> Se ha documentado que el hipotiroidismo resuelve conforme lo hace el tamaño del tumor, por lo cual la dosis del medicamento se debe ajustar conforme la lesión involuciona.



Figura 2. Hemangioma ulcerado.

## Hemangiomas en la vía aérea

En los HI localizados a nivel mandibular y cuello denominado "distribución de la barba", se debe considerar la presencia de los mismos a nivel de la vía aérea. Se puede dar el caso de HI en vía aérea sin ningún hallazgo cutáneo. Estas lesiones pueden producir síntomas respiratorios como estridor y dificultad respiratoria. La mayoría, un 83% responden a tratamiento sistémico, con pocos casos requiriendo traqueostomía.<sup>39</sup> Sin embargo, una laringoscopia se debe realizar en casos de hemangiomas localizados en esta distribución y en casos de sospecha clínica.

## ☑ Síndromes asociados

### Síndrome PHACES

El Síndrome de PHACES se describió inicialmente por Bronzetti<sup>40</sup>, en pacientes con hemangiomas segmentarios que también presentaban malformaciones de la fosa posterior, anomalías arteriales, defectos cardíacos, defectos oculares y posteriormente se agregaron los defectos esternales. El acrónimo PHACES (por sus siglas en inglés) equivale a: anomalías de fosa posterior, hemangioma, defectos arteriales, defectos cardíacos, anomalías oculares y defectos esternales. Este es un síndrome muy complejo que se debe sospechar en pacientes que se presentan con un hemangioma en placa a nivel facial. El origen es desconocido, presentan un espectro muy amplio de la enfermedad y las anomalías vasculares son usualmente progresivas. Entre estas últimas se incluyen: hipoplasia, displasia, aberraciones y agenesia vasculares.<sup>41</sup>

Un manejo interdisciplinario que incluya evaluación de cardiología, oftalmología, radiología



Figura 3. Hemangioma segmentario en paciente con síndrome de PHACES.

intervencionista así como una resonancia magnética periódica son óptimas para el manejo de estos pacientes.

### Síndrome PELVIS/SACRAL

El síndrome PELVIS se describe en pacientes con hemangioma extenso perineal, malformaciones genitales externas, lipomeningocele, malformaciones vesicorenales, ano imperforado y etiquetas sobre la piel (acrocordones). Se han reportado casos de ambigüedad genital con este síndrome.<sup>42</sup> El síndrome SACRAL se describe en pacientes con disrafismo, anomalías anogenitales, cutáneas, renales, urológicas y hemangiomas a nivel lumbosacro<sup>43</sup>. Estos dos síndromes presentan características similares y muchos autores los consideran una sola identidad.<sup>44</sup> Por consiguiente, a todo hemangioma a nivel lumbosacro se debe realizar un ultrasonido para detectar anomalías anatómicas urogenitales y descartar estas asociaciones.

### ✓ Conclusiones

Los HI son los tumores benignos más frecuentemente vistos en pediatría. Una historia clínica completa y el examen físico son herramientas útiles con que los pediatras cuentan para su diagnóstico y manejo. Aunque la mayoría de los hemangiomas se tratan de manera expectante y no requieren tratamiento, es importante para los pediatras reconocer posibles complicaciones y asociaciones de estos tumores.

### ✓ Referencias

1. Holmdahl K. Cutaneous hemangiomas in premature and mature infants. *Acta Paediatr* 1955; 44: 370-379.
2. Jacobs AH. Strawberry hemangiomas; the natural history of the untreated lesion. *Calif Med* 1957; 86: 8-10.
3. Bivings L. Spontaneous regression of angiomas in children; twenty-two years' observation covering 236 cases. *J Pediatr* 1954; 45: 643-647.
4. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 168-173.
5. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976; 58: 218-222.
6. Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd LI. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995; 15: 209-214.
7. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol* 1986; 3: 331-332.

8. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007; 150: 291-294.
9. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983; 18: 894-900.
10. Pandey A, Gangopadhyay AN, Upadhyay VD. Evaluation and management of infantile hemangioma: an overview. *Ostomy Wound Manage* 2008; 54: 16-18, 20, 22-26, 28-29.
11. Higuera S, Gordley K, Metry DW, Stal S. Management of hemangiomas and pediatric vascular malformations. *J Craniofac Surg* 2006; 17: 783-789.
12. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics* 1998; 101: 446-452.
13. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122: 360-367.
14. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375-423.
15. Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas: rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:307-11.
16. Hoyoux C. Vincristine treatment for management of alarming hemangiomas in infancy. *Rev Med Liege* 2008; 63: 14-17.
17. 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: 1208-1213.
18. Haik BG, Karcioğlu ZA, Gordon RA, Pechous BP. Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol* 1994; 38: 399-426.
19. Argenta LC, David LR, Sanger C, Park C. Advances in hemangioma evaluation and treatment. *J Craniofac Surg* 2006; 17: 748-755.
20. Kushner BJ. The treatment of periorbital infantile hemangioma with intralesional corticosteroid. *Plast Reconstr Surg* 1985; 76: 517-526.
21. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-2651.
22. Denoyelle F, Lebourdier N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 1168-1172.
23. Brouty-Boye D, Zetter BR. Inhibition of cell motility by interferon. *Science* 1980; 208: 516-518.
24. Soumekh B, Adams GL, Shapiro RS. Treatment of head and neck hemangiomas with recombinant interferon alpha 2B. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1996; 105: 201-206.
25. Greinwald J, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on treatment of hemangiomas in children with Interferon alpha-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 21-27.

26. Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope* 2004; 114: 1231-1236.
27. Haywood RM, Monk BE, Mahaffey PJ. The treatment of early cutaneous capillary haemangiomas (strawberry naevi) with the tunable dye laser. *Br J Plast Surg* 2000; 53: 302-307.
28. Witman PM, Wagner AM, Scherer K, Waner M, Frieden IJ. Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg Med* 2006; 38: 116-123.
29. Bauland CG, Smit JM, Ketelaars R, Rieu PN, Spauwen PH. Management of haemangiomas of infancy: a retrospective analysis and a treatment protocol. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2008; 42: 86-91.
30. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151: 684-689.
31. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44: 962-972.
32. Yan AC. Pain management for ulcerated hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 586-589.
33. Lam J, Pope E. Hemangiomas of Infancy: When Treatment is Essential. *Skin and Aging* 2005; 13: 30-35.
34. Frank RC, Cowan BJ, Harrop AR, Astle WF, McPhalen DF. Visual development in infants: visual complications of periocular haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2010; 63: 1-8.
35. Sterker I, Grafe G. Periocular hemangiomas in childhood--functional and esthetic results. *Strabismus* 2004; 12: 103-110.
36. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 62-67.
37. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HP et al. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185-189.
38. Cho YH, Taplin C, Mansour A, Howman-Giles R, Hardwick R, Lord D et al. Case report: consumptive hypothyroidism consequent to multiple infantile hepatic haemangiomas. *Curr Opin Pediatr* 2008; 20: 213-215.
39. Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg* 2004; 113: 53-60.
40. Bronzetti G, Giardini A, Patrizi A, Prandstraller D, Donti A, Formigari R et al. Ipsilateral hemangioma and aortic arch anomalies in posterior fossa malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta, and cardiac defects and eye abnormalities (PHACE) anomaly: report and review. *Pediatrics* 2004; 113: 412-415.
41. Heyer GL, Dowling MM, Licht DJ, Tay SK, Morel K, Garzon MC et al. The cerebral vasculopathy of PHACES syndrome. *Stroke* 2008; 39: 308-316.
42. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142: 884-888.
43. Stockman A, Boralevi F, Taieb A, Leaute-Labreze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007; 214: 40-45.
44. Drolet B, Garzon M. SACRAL syndrome. *Dermatology* 2007; 215: 360-361.