

Actualización

Hemangiomas: una revisión

Dras. Eleonora Battistella*, Andrea Verdú*, Virginia Rodríguez*,
Sonia Simón* y Nélica Pizzi de Parra*

INTRODUCCIÓN

Las anomalías vasculares cutáneas son patologías frecuentes en los pacientes pediátricos y en la mayoría de los casos son un hallazgo fortuito en el momento de la consulta.

En esta revisión haremos hincapié en los hemangiomas, ya que son los tumores benignos más frecuentes de la infancia, pero consideramos fundamental conocer las diferencias entre estos tumores y las malformaciones vasculares, debido a que la conducta de exploración y terapéutica es diferente en ambos casos.

En el año 1982, Mulliken y Glowacki¹ propusieron una clasificación biológica para las lesiones vasculares basada en la apariencia clínica, las características histopatológicas y el comportamiento biológico. Los hemangiomas son tumores vasculares benignos compuestos de endotelio en proliferación que crecen con rapidez los primeros meses de vida, tienen hiper celularidad, luego se estabilizan y lentamente involucionan con fibrosis e hipo celularidad. Las malformaciones vasculares son hamartomas constituidos por células endoteliales maduras que no proliferan. Son errores de morfogénesis, anomalías estructurales que están presentes desde el nacimiento, aunque a veces no son evidentes. Pueden estar compuestos por capilares, venas, linfáticos o por combinaciones de estas estructuras.

En 1994, Takahashi caracterizó las diferencias biológicas entre hemangiomas y malformaciones vasculares basado en marcadores de proliferación y determinó que los hemangiomas en etapa de proliferación expresan antígeno nuclear de células proliferantes, colagenasa de tipo IV y factor de crecimiento fibroblástico básico; en la fase de involución, una metaloproteinasas inhibidora de tejido. Por el contrario, las malformaciones vasculares

no expresan estos marcadores.²

Esta clasificación se modificó en 1996 con la inclusión de otros tumores vasculares como el hemangioendotelioma kaposiforme, angioma de células en penacho (tufted), granuloma piógeno y el hemangiopericitoma, que pueden originarse en la infancia pero tienen características clínicas e histopatológicas distintas de los hemangiomas; por ello, la nueva clasificación los divide en tumores vasculares y malformaciones vasculares.

EPIDEMIOLOGÍA

Los hemangiomas tienen una prevalencia del 1 al 3% en los primeros días de vida y alrededor del 10% en el primer año. Las mujeres se afectan 3 veces más que los varones.³ En niños prematuros con peso menor a 1.500 g la prevalencia es de aproximadamente 16% y en aquellos con peso menor a 1.000 g, de 23%. En los recién nacidos (RN) con edades gestacionales entre 25 y 30 semanas, es de 19%, entre 30 y 35 semanas, 11% y a las 35 semanas o más, 8%.⁵ La incidencia en RN prematuros es del 13%, incrementándose inversamente con el peso.^{1,6,8,15} Los hemangiomas aparecen durante el primer mes de vida en el 90% de los casos.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hemangiomas pueden ser: superficiales (65%), profundos (15%) o mixtos (20%).

Los hemangiomas superficiales a menudo son visibles desde el primer día de vida y aparecen característicamente como un área macular de hiperemia que semeja una "mancha salmón", en vino oporto o un área pálida que simula un nevo anémico que presenta telangiectasias y que, al cabo de 1 o 2 días, desarrolla pequeños hemangiomas. Generalmente todos presentan una fase de crecimiento rápido

* Servicio de Dermatología del Hospital Pediátrico H. Notti. Mendoza. Argentina.

Correspondencia: e_battistella@hotmail.com

entre los 3 y 10 meses y una etapa involutiva entre los 2 y 10 años; sólo excepcionalmente continúan creciendo después del primer año de vida.

Del total de los hemangiomas, menos del 20% están presentes al momento del nacimiento y el resto aparece en las dos primeras semanas de vida. El hemangioma superficial comúnmente se conoce como "hemangioma en frutilla" por su forma circunscripta oval o redondeada, cupuliforme e intenso color rojo escarlata; son lisos o lobulados y su diámetro final varía desde menos de 1 cm hasta 25 cm o más; pueden observarse venas superficiales en la piel circundante que corresponden al sistema de drenaje del hemangioma.

Se presentan en cualquier sitio, alrededor del 60% se localiza en cabeza y cuello, le siguen tronco y miembros y no es infrecuente que comprometan las membranas mucosas de las regiones oral y genital.^{6,7}

En el 80% de los casos la lesión es única, pero pueden estar presentes en gran número (5 o más), lo que corresponde a una hemangiomatosis neonatal benigna o bien a una hemangiomatosis diseminada, en cuyo caso es necesario descartar el compromiso sistémico (aparato digestivo, cerebro, riñones, huesos, etc.).^{9,10}

En los hemangiomas superficiales puede existir un elemento profundo, particularmente cuando son grandes; esta entidad recibe el nombre de angiomas mixtos.

Los hemangiomas profundos se presentan como masas redondeadas azules, blandas y calientes, debajo de piel normal o como un área macular de telangiectasias semejante a una mancha en vino oporto pálida; a menudo producen al tacto una impresión de "bolsa de gusanos" y esto los distingue de otros tumores, ya que al comprimirse pueden disminuir a la mitad de su tamaño original. Por otra parte, se agrandan y oscurecen cuando el niño llora o grita.⁵

Los hemangiomas viscerales son raros (11%). Su diagnóstico se hace con el seguimiento clínico de los pacientes; las localizaciones más frecuentes son laringe, hígado y tracto gastrointestinal.^{4,11}

Los hemangiomas, incluso los profundos, involucionan espontáneamente en el 95% de los casos. Alrededor del 30% se resuelven a los 3 años, el 50% a los 5 años y el 75%, a los 7 años. La resolución temprana no

estaría relacionada con el tamaño, localización y número de lesiones, pero sí con una desaparición más rápida y mejor resultado cosmético, mientras que la resolución tardía se vincula a una involución incompleta.

Hay poca evidencia que indique que la ulceración acelere el proceso de resolución, el cual está marcado por el reblandecimiento de la lesión y el aclaramiento central puntiforme gris-rosado de la superficie. Estos focos se hacen confluentes y se extienden periféricamente; cuando la involución ha cesado, el área afectada puede ser normal, pero puede quedar una leve atrofia con telangiectasias. En labios y párpados después de la resolución se observa piel redundante y en las áreas de ulceración pueden quedar como secuelas, cicatrices amarillentas o color piel; las lesiones en cuero cabelludo comúnmente muestran resolución completa y en áreas donde ha ocurrido ulceración, involucionan sin dejar alopecia permanente.^{14,15,17-21}

COMPLICACIONES

- **Ulceración:** Es una complicación frecuente de los hemangiomas superficiales, particularmente de los de gran tamaño. Cuando asientan en el área anogenital pueden ocasionar disuria y dolor a la defecación. Cuando se localizan en nariz, labios u orejas pueden producir pérdida de tejido y mutilación. Eventualmente puede agregarse sangrado o infección, particularmente por estreptococos del Grupo A,

FOTOGRAFÍA 1. Hemangioma en región claviclar derecha en una niña de 9 meses



- que puede llevar a una septicemia.^{5,11-13}
- *Insuficiencia cardíaca:* Hemangiomas gigantes con grandes volúmenes de sangre y cortocircuitos (shunts) pueden llevar a la insuficiencia cardíaca. Esta complicación ocurre particularmente en la hemangiomas diseminada cuando se produce un cortocircuito continuo asociado con hemangioma hepático.
 - *Defectos de la coagulación:* Frecuentemente el comienzo se anunciaría por sangrado dentro del hemangioma o alrededor de él; esto se manifiesta con aumento de tamaño, induración o sensibilidad y equimosis superficial, lo que produce rápida expansión del hemangioma, que en ocasiones puede ser letal, por compresión de estructuras vitales, especialmente cuando la lesión se encuentra en el área cervicofacial. El sangrado interno se asocia con mortalidad significativa (40%).
 - *Compromiso de la visión:* Los hemangiomas que comprometen los párpados pueden interferir con la visión; pueden producir ambliopía astigmática u obstructiva.
 - *Obstrucción de la vía aérea:* Los hemangiomas del cuello con extensión al área subglótica ponen en peligro la vida por obstrucción.
 - *Fenómeno de Kasabach-Merritt:* Es la asociación de un tumor vascular y una coagulopatía trombocitopénica grave. Antigamente se lo consideraba como una complicación de los hemangiomas capi-

lares comunes de la infancia, pero actualmente se sabe que los tumores involucrados son el hemangioendotelioma kaposiforme y el angioma de células en penacho (tufted), que son tumores de muy rara presentación y de comportamiento agresivo; clínicamente tienen alguna semejanza con los hemangiomas pero histológicamente están bien definidos. Es una entidad grave, con alta mortalidad, que varía entre 20 al 50% según diferentes autores.²²⁻²⁵

Estudios complementarios

- *Ultrasonografía con ecodoppler:* Útil como ayuda diagnóstica, aunque pueden confundirse malformaciones arteriovenosas con hemangiomas, debido a que tienen alto patrón de flujo.
- *Resonancia magnética:* Es la mejor modalidad en diagnóstico por imágenes para detectar crecimiento profundo de los hemangiomas.
Se deben investigar metódicamente pacientes con grandes hemangiomas de cabeza, cuello y parte superior de tronco, para descartar el riesgo de defectos intracraneales, oculares, cardíacos, aórticos y por el mayor riesgo de presentar en esas zonas tumores como el hemangioendotelioma kaposiforme y el angioma de células en penacho (tufted).
- *Fibroscopia:* Se debe realizar ante un hemangioma laríngeo subglótico.
- *Eco-TAC o RMN:* Realizar en caso de agrandamiento del hígado e insuficiencia cardíaca congestiva. Pueden detectarse múltiples hemangiomas hepáticos, aunque la insuficiencia cardíaca también puede ocurrir como complicación de hemangiomas cutáneos voluminosos sin hemangiomas hepáticos; se controla ecográficamente el volumen de los hemangiomas y el diámetro de los vasos hepáticos, los cuales son indicadores de evolución y de la necesidad de tratamiento farmacológico.
- *Sangre oculta en materia fecal:* Su presencia sugiere hemangioma en el tracto gastrointestinal.

Malformaciones asociadas a hemangiomas (6,9%)

- *Neurológicas:* Pueden resultar anomalías

FOTOGRAFÍA 2. Hemangioma capilar de labio superior en un varón de 1 año



dismorfogenéticas, como la malformación de Dandy-Walker. Normalmente esta anomalía es sintomática antes del año de edad, con macrocráneo e hidrocefalia; otras anomalías cerebrales de la fosa posterior son la hipoplasia cerebelar o los quistes aracnoideos, así como la agenesia del cuerpo calloso y anomalías arteriales intracraneanas.

- *Otras:* Atresia o ausencia de esternón, esternón hendido, rafe abdominal supraumbilical, coartación de aorta y otros defectos cardíacos, anomalías oculares (microftalmos, catarata congénita e hipoplasia del nervio óptico), ano imperforado, anomalías genitales, renales, cola sacra, deformidades del sacro, disrafismo espinal oculto, lipomielomeningocele y defectos tiroideos.

La presencia de múltiples anomalías en asociación con grandes hemangiomas cefálicos se conoce como síndrome neurocutáneo PHACES (por la sigla en inglés): malformaciones de la fosa posterior y del sistema nervioso central, hemangiomas, anomalías arteriales, anomalías cardíacas y coartación de aorta, anomalías oculares y defectos esternales. Esto no incluye defectos del cierre del tubo neural, como malformaciones genitourinarias o sacras que ocurren con hemangiomas del tronco y miembros.

Se desconoce la causa de estas malformaciones, la patogenia sería un error en el desarrollo intrauterino que compromete la cresta neural mesencefálica y romboencefálica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Debido a sus características clínicas y evolutivas, en general los hemangiomas no presentan dificultades para su diagnóstico, pero es importante tener en cuenta las siguientes patologías:

- *Mancha salmón:* Es una mácula rojo-rosada de contorno irregular, localizada preferentemente en región occipital, frente y glabella.
- *Nevo flammeus:* Son máculas de bordes irregulares que con el tiempo pueden sobre elevarse y adquirir una superficie gruesa y rugosa, su color varía entre el rosado pálido y el rojo profundo, casi siempre están presentes desde el nacimiento y sus localizaciones más frecuentes son la cara (siguiendo las ramas del

trigémino), tronco superior y extremidades. Pueden afectar otros órganos como cerebro, ojos, sistema óseo, etc. o bien formar parte de un síndrome como el Sturge-Weber, Klippel-Trenaunay o de una facomatosis pigmentovascular.

- *Síndrome de Bean (nevo azul en tetilla de goma):* Consiste en múltiples malformaciones venosas de la piel y el tracto gastrointestinal asociadas a hemorragia intestinal. Clínicamente son nódulos azules de consistencia gomosa, localizadas en cualquier parte del tegumento; en este caso, el diagnóstico diferencial se hace con la hemangiomatosis benigna neonatal y la hemangiomatosis diseminada.
- *Linfangiomas:* Son parches con múltiples pápulas color piel y vesículas traslúcidas o rojo-rosadas (por su contenido hemático), que se desarrollan en cualquier superficie del cuerpo. Pueden estar presentes desde el nacimiento o manifestarse poco después.
- *Angioqueratomas:* a) *Corporis circunscriptum* que corresponde a un agregado de pápulas azul-negruczas que se tornan verrugosas y coalescen formando placas. Generalmente están presentes al nacer y se localizan en las piernas. b) *Angioqueratomas de Mibelli*, son varias pápulas rojo oscuro de superficie verrugosa, localizadas principalmente en el dorso de manos y pies; aparecen en la infancia.
- *Nevos araña:* Es un punto central sobre elevado del que irradian vasos sanguíneos; predominan en la cara.

FOTOGRAFÍA 3. Hemangioma capilar en la zona vulvar en una paciente de 6 meses



- *Granuloma piógeno o botriomicoma*: Nódulo o pólipo rojo oscuro de presentación frecuente y crecimiento rápido que aparece a menudo después de un trauma y sangra fácilmente, se localiza en piel y mucosas.

TRATAMIENTO

Aproximadamente el 10% de todos los hemangiomas necesitan tratamiento activo, que debe ser conservador en la mayoría de los casos.²⁶ Las situaciones en las cuales se debe considerar la terapia son las siguientes:

1. Lesiones faciales que comprometen estructuras, con elevado riesgo de deformidad cosmética. Por ejemplo, párpados, labios.
2. Deformidad nasal en Cirano (lóbulo nasal).
3. Lesiones faciales extensas que comprometen estructuras vitales o lesiones pedunculadas, ya que tienen crecimiento expansivo.
4. Hemangiomas en el área genital, perianal y nalgas.

Los tratamientos indicados son:

- *Corticoides sistémicos*²⁷: En general deberían usarse sólo en el estadio de crecimiento rápido; se indica un régimen de seis semanas: 2 mg/kg, dos semanas, 1 mg/kg, dos semanas y 0,5 mg/kg, dos semanas, diariamente, luego suspender y sólo reiniciar si hay aumento significativo del crecimiento después de la suspensión.

Se deben controlar los efectos adversos. La mayoría de los niños no tienen secuelas permanentes con la terapia corticoidea, sólo el 30% de los hemangiomas graves responden a la terapia y tienen una mortalidad entre el 40% y el 60%.

- *Interferón 2 a-b*: Esta modalidad terapéutica se utiliza en caso de fracaso del tratamiento corticoideo.^{30,33}

El tratamiento con interferón (INF) se ha utilizado en pacientes de 2 a 13 meses, por un lapso de 17 a 33 meses, sin efectos colaterales mayores.

Dosis de INF: INF 2b, 3.000.000 U/m²/día. Vía subcutánea por 15 días y luego tres veces por semana.

INF 2a, 1.000.000 U/m²/día, por dos días, luego 2.000.000 U/m²/día por 2 días y posteriormente, dosis de mantenimiento a

3.000.000 U/m²/día, por vía subcutánea.

Como efectos secundarios se informaron: síndrome pseudogripal, fiebre, neutropenia y aumento transitorio de las transaminasas. El efecto secundario más alarmante se informó recientemente en un niño tratado con INF por un hemangioma cervicofacial y fue la paraplejia espástica.

- *Tratamiento con láser*: En hemangiomas superficiales es efectivo para enlentecer o limitar la fase proliferativa y acelerar la de involución. Los hemangiomas ligeramente elevados, constituidos en su mayoría por un componente superficial, responden muy bien a la fotocoagulación.³⁴⁻⁴⁰

El tratamiento temprano de los hemangiomas mixtos puede minimizar su tamaño, sangrado y ulceración. También se utiliza para las telangiectasias residuales de pequeño calibre posteriores a la involución.

Los hemangiomas con componente profundo se extienden a la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo, responden escasamente al láser debido a la baja penetración con que éste actúa.

Sus efectos colaterales son: hipopigmentación o hiperpigmentación y cicatrices varioliformes. Debe utilizarse en los fototipos de piel I al IV; en la práctica, no se debe aplicar en los tipos V y VI ya que la melanina actúa como barrera para la penetración de la luz. En el sitio de la aplicación pueden aparecer lesiones purpúricas que duran 10 a 14 días, con formación de costras, ardor, dolor y eritema.

Usualmente el tratamiento se hace sin anestesia y en niños que necesitan inmovilización se realiza sedación o anestesia general.

- *Cirugía-Reconstrucción plástica*:

- El hemangioma del lóbulo nasal (Cirano) provoca deformidad nasal, por lo que necesita reconstrucción plástica.²⁷
- El tejido redundante posterior a la involución completa de las lesiones de gran tamaño requiere cirugía, la cual se realiza a los 4 o 5 años. También las lesiones pedunculadas, por su crecimiento expansivo.
- Lesiones en labios y nariz después de los 2 años y antes de los 5.
- *Criocirugía*: Se realiza con nitrógeno líquido. Se reserva para lesiones superficiales

circumsriptas, pero produce extensas cicatrices.²⁷⁻²⁹

- *Esteroides intralesionales*: Tienen indicaciones precisas. Se utiliza triamcinolona en hemangiomas de párpados, con control oftalmológico, ya que provocan oclusión embólica de la arteria retiniana o parálisis del nervio oculomotor.²⁷

Agradecimiento

Agradecemos especialmente a la Dra. Gabriela Aprea por su colaboración en proporcionar las fotografías para esta revisión. ■

BIBLIOGRAFÍA

- Mulliken JB. Classification of vascular birthmarks. En: Mulliken JB, Young AE. Vascular birthmarks: Hemangiomas and Malformations. Philadelphia: WB Saunders; 1988: 24-37.
- Garzon M, Enjorlas O, Frieden I. Vascular tumors and vascular malformations: Evidence for an association. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:275-9.
- Requena L, Sangüeza P. Cutaneous vascular anomalies. Part I. Hamartomas, malformations and dilatation of preexisting vessels. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:523-49.
- Enjorlas O, Gelbert F. Superficial hemangiomas: Associations and management. *Pediatr Dermatol* 1997; 14(3):173-179.
- Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. En: Mulliken JB, Young AE. Vascular birthmarks. Philadelphia: WB Saunders 1988: 41-62.
- Hidano A, Nakajima S. Earliest features of the strawberry marks in the newborn. *Br J Dermatol* 1972; 87:138-144.
- Requena L, Sanguenza O. Cutaneous vascular proliferations. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37:887-920.
- Clarren SK, Smith DW. The fetal alcohol syndrome. *N Engl J Med* 1978; 298:1063-7.
- Held JL, Haber RS, Silvers DN et al. Benign neonatal hemangiomatosis review and description of a patient with unusually persistent lesions. *Pediatr Dermatol* 1990; 7:63-6.
- Golitz LF, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Dermatol* 1986; 3:145-52.
- Pereyra R, Andrassay RJ, Mahour FH. Management of massive hepatic hemangioma in infants and children. A review of 13 cases. *Pediatrics* 1982; 70:254-258.
- Frieden IJ. Special symposium. Management of hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 1997; 14(01):57-83.
- Mulliken JB, Young AE. Vascular birthmarks hemangiomas and malformations. Philadelphia: WB Saunders co, 1988: 41-76.
- Eeckhout I, Léauté-Labreze C, Taieb A. Pourquoi les hemangiomes immatures régressent-ils? *Ann Dermatol Veneriol* 1997; 124:771-832.
- Arbiser JL. Angiogenesis and the skin: A primer. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:486-97.
- Powel TG, West CR, Pharoah POD, Cooke RWI. Epidemiology of strawberry haemangioma in low birthweight infants. *Br J Dermatol* 1987; 116:635-641.
- Smoller BR, Apfelberg DB. Infantile (juvenile) capillary hemangioma: A tumor of heterogeneous cellular elements. *J Cutan Pathol* 1993: 330-336.
- Maleville J, Taieb A, Roubaue E, et al. Hémangiomes cutanes immatures. *Ann Dermatol Veneriol* 1985; 112:603-608.
- Mancini AJ, Smoller BR. Proliferation and apoptosis within juvenile capillary hemangiomas. *Am J Dermatopathol* 1996; 18(5):505-14.
- Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangiomas during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994; 93(6):2357-64.
- Razon MI, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998; 5(2-3):189-95.
- Kasabach HH, Merritt KK. Capillary hemangioma with extensive purpura: report of a case. *Am J Dis Child* 1940; 59:163-170.
- Bowles LJ, Kostopoulos-Farri E, Papageorgiou AN. Perinatal hemorrhage associated with the Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Pediatr* 1981; 20:428-9.
- Enjorlas O, Mulliken JB, Wassef M, Frieden I et al. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:225-35.
- Enjorlas O, Wassef M, Mazoyer E, Frieden I et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have true hemangiomas. *J Pediatrics* 1997; 130:631-40.
- Frieden IJ. Which hemangiomas to treat -and how? *Arch Dermatol* 1997; 133:1593-1595.
- Frieden IJ. Symposium editor. Management of hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 1997; 14(1):57-83.
- Hansjorg C. Cryosurgery for hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 1998; 15(5):410-411. [Letter].
- Rieschle S, Schuller-Petrovic S. Treatment of capillary hemangiomas of early childhood with a new method of cryosurgery. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42:809-13.
- Dummer R, Graf P, Greif C, Burg G. Treatment of vascular lesions using the Versa Pulse variable pulse with frequency doubled neodymium: YAG Laser Dermatol 1998; 197:158-161.
- Sheehan-Dare RA, Cotterill JA. Copper vapour laser (578) and flashlamp-pumped pulsed tunable dye laser (585) treatment of port wine stains: results of a comparative study using test sites. *Br J Dermatol* 1994; 130:478-482.
- Neumann RA, Leonhartsberger H, Bohler-Sommeregger K, Knobler R, Kokoschka EM, Honigsmann H. Results and tissue healing after copper-vapour laser (at 578) treatment of port wine stains and facial telangiectasias. *Br J Dermatol* 1993; 128:306-312.
- Ashinoff R, Geronemus RG. Failure of the flashlamp-pumped pulsed day laser to prevent progression to deep hemangioma. *Pediatr Dermatol* 1993; 10(1):77-80.
- Éauté-Labréze C, Labbe L, Grenier N, Berge J, Vergnes P, Taieb A. Hémangiomes graves traités par interféron alpha- 2b: 7 cas. *Ann Dermatol*

- Venereol 1998; 125:174-178.
35. Teillac-Hamel D, De Prost Y, Bodemer C, Andry P, Enjolras O, Sebag G, Brunelle F, Hubert P, Nihoul-Fekete C. Serious childhood angioma: unsuccessful alpha-2b interferon treatment. A report of four cases. *Br J Dermatol* 1993; 129:473-476.
 36. Spiler CJ, Sharma V, Woods GM, Hall JC, Glen Seidel F. Diffuse neonatal hemangiomatosis treated successfully with interferon alfa- 2b. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27 (1):102-102.
 37. Ezekowitz R, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2b therapy for life- threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992; 326(22):1456-1463.
 38. Tamayo L, Ortiz D, Orozco-Cobarrubias L, Duran-McKinster, Mora MA, Avila E, Yexeira F, Ruiz Maldonado R. Therapeutic efficacy of interferon alfa-2b infants with life-threatening giant hemangiomas. *Arch Dermatol* 1997; 133:1567-1571.
 39. Blei F, Orlow SJ, Geronemus RG. Interferon alfa-2a therapy for extensive perianal and lower extremity hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29:98-99.
 40. Blei F, Orlow SJ, Geronemus RG. Supraumbilical midabdominal raphe, sternal atresia, and hemangioma to laser and interferon alfa-2b. *Pediatr Dermatol* 1993; 10(1):71-76.