

Çocukluk çağı hemanjiyomlarının izlemi ve tedavisi

Follow-up and management of childhood hemangiomas

Tiraje Celkan

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Özet

Çocukluk çağında damar kaynaklı tümörlere, özellikle de hemanjiyomlara sık rastlanılır. Hemanjiyomlar, genellikle erken süt çocuğu döneminde hızlı büyür ve çoğu olguda kendiliğinden geriler. Gerileme genellikle bir yıl civarında başlar ve 4-6 yaşına dek devam eder. Hafif bir leke olarak kalabilir. Hemanjiyomlar genellikle sorun yaratmaz. Küçük bir bölüm hemanjiyom ise doku harabiyetine yol açması, boyutu, yeri veya agresif büyümesi nedeni ile süt çocuğuna sorun yaratabilir. Çocuk hekimleri tedirgin ebeveynlerin sorularını yanıtlayacak yetkinlikte olmalıdır. Çocuk hekimleri hemanjiyomların tedavisinde önemli rol üstlenirler. Çoğunlukla kitle ve lekeyi ilk fark eden çocuk hekimleridir. Çocukları yakından izlemeli boyut ve davranış değişikliklerini erkenden fark etmelidir. (*Türk Ped Arş 2007; 42: 94-7*)

Anahtar kelimeler: Hemanjiyom, tedavi

Summary

Vascular lesions, especially hemangiomas, are common in infants and children. They have a proliferative phase in early infancy followed by an involutonal phase, leading to complete, spontaneous regression in most patients. Involution usually begins by 1 year and continues over 4 to 6 years. Only a minor cutaneous blemish will remain. Fortunately, most hemangiomas only grow to a small size and do not cause problems. However, there is a small subset of hemangiomas that destroy tissue or endanger the infant's life, either because of the tumor's size, location or aggressive growth. Pediatricians must be prepared to respond to the anxious parents' questions. Pediatricians continue to play a pivotal role in the management of infantile hemangiomas. They are usually the first to discover the tumor or the cutaneous marks. They must see the infant frequently because it is difficult to predict the ultimate size and behavior of a particular tumor. (*Turk Arch Ped 2007; 42: 94-7*)

Key words: Hemangiomas, management

Hemanjiyomlar, çocukluk çağının en sık görülen iyi huylu damarsal tümörleridir (1-6). Yenidoğanda %1-3 ve bir yaşına kadar bebeklerde %10 oranında saptanır (7). Sıklık kızlarda, prematüre ve doğum ağırlığı <1500 gram altında olanlarda daha fazladır (8).

Hemanjiyom denildiğinde genellikle hatalı olarak damarın iyi huylu tümörleri ile beraber damarsal malformasyonlar da ifade edilmektedir. Hemanjiyomlar kapiler, kavernöz veya her ikisinin birlikte olduğu şekilde karşımıza çıkabilir. Mulliken ve Glowacki (9), hemanjiyomların hızlı hücre çoğalması (proliferasyon) gösteren damar tümörleri olduğunu belirtmiştir. Anjiyogenetik etmenlerin bu nedenle hemanjiyomların büyüme ve gerilemesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etmenler etkilerini ya doğrudan endotele temas ederek veya makrofaj ve mast hücrelerine etki ederek dolaylı bir biçimde gerçekleştirir. Hemanjiyomlardan farklı olarak damarsal malformasyonlar ise displastik yapılar olup, endotel hücrelerinin çoğalma özelliği yoktur (10, 11). Bu tip lezyonlar genellikle gerilemez ve nadiren büyür. Bu iki damarsal lezyonun ayıncı tanısı immünohistokimyasal olarak GLUT-1 boyası ile yapılabilir, hemanjiyom-

lar boya tutarken damar malformasyonlarında boyanma gözlenmez (12).

Hemanjiyomlar çoğunlukla doğumda yoktur veya sadece ciltte renk değişikliği şeklinde saptanır. Bir çalışmada hemanjiyomların doğumda %36'sı saptanırken birinci ay sonunda bu oran %75'lere ulaşmıştır (8). Çok nadiren anne karnında tanı alan hemanjiyomlar da vardır (13). Bebekle birlikte hemanjiyomlar ilk 6-8 ay hızla büyür, daha sonra büyüme hızı azalır, çoğunlukla bir yaşına kadar en büyük şekle erişir, nadiren büyüme ikinci yaş içinde de sürebilir. Genellikle 12-18 ay arasında çok yavaş ilerleyen bir gerileme dönemi başlar. Bu dönemde yüzeysel hemanjiyomların önce renginde değişim oluşur, kırmızıdan soluk bir hale dönüşür. Renk değişikliği lezyonun ortasından başlayıp çevresine doğru ilerler. Diğer taraftan kitlede yumuşama, sönme ve üzerinde kırımlar gözlenir. Ağlama ile lezyonda saptanan şişme azalır. Hatırda kalması kolay olacak şekilde hemanjiyomların %30'u 3, %50'si 5, %70'si 7, %90'ı ise 9 yaşına kadar tamamen düzelir (14). Bazı olguların bir kısmında ciltte lezyon yerinde telanjiektazi, deride atrofi veya kırıksıklık, renk değişikliği şeklinde geçmiş

lezyona ait bulgular kalabilir. Hemanjiyomda gerileme 5-6 yaştan önce gerçekleşirse ileriki yaşamda bu kalıntı bulgulara daha az rastlanır.

Finn ve ark. (7) geniş serilerinde hemanjiyomların %60'ının baş ve boyun bölgesinde, %25'inin gövdede ve %15'inin ekstremitelerde olduğunu göstermiştir. Hemanjiyomlar olguların %80'inde tek, %20'sinde birden fazla olarak saptanır. Birden fazla sayıda hemanjiyomu olan olgularda iç organlarda özellikle karaciğerde (daha nadir olarak beyin, bağırsak, akciğer ve dil) hemanjiyom olma riski daha fazladır. Ciltte olmadan sadece iç organ hemanjiyomları nadirdir (15).

Klinik ve komplikasyonlar

Hemanjiyomlar genellikle yaşamın ilk haftalarında ortaya çıkıp bebekten daha hızlı bir büyüme eğilimi gösterirler. Lezyonlar başlangıçta genellikle küçük eritemli bir makül, soluk bir saha veya bölgesel telanjiektaziler şeklinde görülebilir. Başlangıç lezyonları genellikle ilk 3-6 ay içinde hızlı bir büyüme ve çoğalma dönemine girer, sonra yavaşlama olsa da büyüme devam eder ve bir yaşında en büyük boyutuna ulaşması beklenir.

Hemanjiyomların çok büyük kısmı zararsız seyir gösterirken yaklaşık %10-20'sinde tedavi gerektiren sorunlar görülebilir (16). Göz çevresi veya orifislerde yerleşmiş hemanjiyomlar daha fazla oranda komplikasyona neden olur (17). Kendiliğinden ciddi kanama seyrek. Ender olarak ülsere olmuş bir lezyondan hafif yüzeysel kanama olabilir, ağrı saptanabilir. Bölgesel yara bakımı, enfeksiyondan korunma ve ağrı kontrolü gerekir. Antibiyotikli merhemler ve "spanç" ile kapama yapılabilir. Hemanjiyomun patlaması ve ağır kanama olması, beklenen bir durum olmayıp hastaların hareketliliği ve oyun oynamaları bu düşünce ile engellenmemelidir.

Periorbital veya retrobulber yerleşimli hemanjiyomlar görme alanında kaymaya veya etkilenen gözde görmede azalmaya, ambliopiye neden olabilir. Yaşamın ilk birkaç ayı içinde birkaç günlük bir görme kapanması bile risk yaratabilir. Görme ile ilgili olası diğer sorunlar strabismus, miyopi, göz yaşı bezi tıkanıklığı, propitozis ve pitozistir (17). Boyunda yerleşik lezyonlar solunum sıkıntısı açısından özellikle ilk 3-4 ay içinde yakından izlenmelidir. Trakeostomi gerektirecek kadar ağır solunum sıkıntısı olabilir (16).

Burun ucu, kulaklar ve yüzde büyük yer kaplayan lezyonlar daha fazla skar ve kozmetik bozukluğa neden olur. Burun, kulak, ağız ve dilde saptanan hemanjiyomlar ise işlev bozukluğuna neden olduklarından erken tedavi gerektirirler. Perinide, koltuk altında, ağız çevresinde veya boyunda yerleşik hemanjiyomlarda ise ülserasyon daha sık görülür. Damarsal tümöre, trombositopeni ve koagülopatinin eşlik ettiği tabloya "Kasabach-Merritt sendromu" denilir. Bu olguların ciddi kanama açısından yakın izlemi gerekir.

Tanı-ayırıcı tanı

Genellikle tanıda zorlanılmaz. Tanıda kesinlik yoksa, hasta yakından izlenmeli ve lezyonların seyrine göre ayırım yapılmalıdır. En dikkat edilmesi gereken nokta, bazı damarsal tümörlerin de hemanjiyomlara benzediğinin unutulmamasıdır. Piyojenik granülom ise yüzeysel hemanjiyomlarla karışabilir.

Hemanjiyomların tanısında en az girişimsel olan en kolay radyolojik inceleme Doppler ultrasonografidir (USG) (18). Bu yöntem yeterli olmadığında ileri inceleme olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) önerilir (19-20). Derin yerleşimli

hemanjiyomlar rabdomiyosarkom, fibrosarkom, infantil miyofibromatozis gibi yumuşak doku tümörleri ve nöroblastom, nörofibrom ile karışabilir. Üçten fazla hemanjiyomu olan çocukların iç organ tutulumu açısından karın USG ile özellikle karaciğer açısından değerlendirilmesi gerekir (15). Yüzdeki çok büyük hemanjiyomlarda, özellikle gözü içine alanlarda glokom açısından dikkat edilmelidir. Büyük hemanjiyomla doğan bebeklerde hipotiroidi açısından tiroid işlevlerinin de incelenmesi önerilmektedir (21). Hemanjiyomlardan tiroid uyarıcı hormon (TSH) benzeri hormon salındığı ve tip 3 iyodotirozin deiyodinaz enzim etkinliğinin arttığı çalışmalarda gösterilmiştir. Her hemanjiyomlu olgu trombosit ve pıhtılaşma faktörleri açısından incelenmelidir.

Tedavi

Hemanjiyomların takibinde bekle ve izle politikası en fazla uygulanması gereken yöntemdir. Ancak yaşamı tehdit edici komplikasyonları önlemek veya düzeltmek amaçlı tedavi önerilebilir. Genellikle hasta ailesinin psikososyal sıkıntısını azaltmak ve beklenen doğal seyri tedavi yaklaşımlarının olumlu ve olumsuz yanlarını anlatmak hekimlerin en önemli görevi olmalıdır. Bunun yanında çocuklar büyüdüğünde oluşacak kalıcı şekil bozukluklarını önlemek; ülserleşmeyi engelleyerek skarlaşmayı azaltmak, enfeksiyon veya ağrıyı tedavi etmek; hemanjiyom tedavisinin basamaklarını oluşturur.

Hasta görüldüğü anda fotoğraflamak ve lezyon büyüklüğünü belirlemek daha sonra tedavili veya tedavisiz izlem döneminde karşılaştırma yapabilmek için gereklidir.

Hızlı büyüyen ve işlev bozukluğu yaratan hemanjiyomlarda tedavi kararı kolaydır. Diğer hemanjiyomlara yaklaşım konusunda ise henüz bir netlik yoktur. Tedavi kararında lezyonun yerleşim yerinin, büyüklüğünün ve büyüme hızının değerlendirilmesi gerekir (22).

Beş yaşına gelmiş ancak hala yeterli gerileme göstermeyen hemanjiyomlar özellikle görünen bölgelerde ise okul öncesi girişim ve yoğun tedavi planı yapılmalı hastanın ruhsal olarak etkilenmesi olabildiğince engellenmelidir.

Hemanjiyomlarda tedavi gerekçeleri havayolunun tehdit altında olduğu durumlar, ağız, rektal veya kulak yolunun tıkanmış durumlar, gözün kapanması veya görme alanında sapma gibi göz komplikasyonları, konjestif kalp yetersizliği; sindirim sistemi kanaması, pıhtılaşma bozuklukları, ülserasyon veya enfeksiyon yanında psikososyal ve kozmetik kaygılardır.

En sık denenen, ucuz olan ancak yan etkileri açısından dikkatli olunması gereken tedavi seçeneği sistemik kortikosteroid kullanımıdır (23-29). Sistemik kortikosteroidlerin vazokonstriksiyon, anjiyogenez inhibisyonu ve hormonal etki ile hemanjiyomlarda küçülme sağladığı bilinmektedir. Sistemik kortikosteroidlere yanıt büyüyen hemanjiyomlarda iyidir. Özellikle ağızdan sürekli alımının yüksek "hücum" dozlardan daha etkin olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (29). İki- 4 haftalık tedaviye rağmen lezyonda ilerleme varsa tedavi sonlandırılmalıdır. Trombositopeniye yol açan Kasabach-Merritt sendromunda da steroid tedavisi kullanılır (30).

Kortikosteroid tedavisi için genellikle sabahları 2-3 mg/kg/gün dozda ağız yoluyla verilen prednizolon tercih edilir. Üç-dört haftalık sürede kademeli olarak azaltılarak yanıtın alındığı en düşük dozda tedaviye devam edilebilmesi önerilir. Diğer bir uygulama şemasında ise 5mg/kg /gün prednizolon 6-9 hafta, sonrasında 2-3mg/kg dozda dört hafta, ardından güneşli aynı dozda altı hafta olmak üzere ortalama ay aylık bir

tedavi önerilmektedir (28). Sistemik kortikosteroid tedavisinin ani sonlandırılması, olası "geri tepme" etki nedeniyle kesinlikle yapılmamalıdır. Kortikosteroidlerin yan etkileri genellikle geçicidir. En sık olarak akne, Cushingoid görünüm, hipertansiyon, sindirim sisteminde gastrit ve ülser rahatsızlıkları, kilo alımı, büyümede duraklama, enfeksiyonlara yatkınlık ve bağışıklık sisteminde baskılanma görülür. Sindirim sistemi rahatsızlıkları ülser tedavisi ile kontrol altına alınır (31).

Sistemik tedavi yanında "lezyon içi steroid tedavisi" göz hekimleri tarafından göz çevresi hemanjiyomları için sıklıkla kullanılır (32). Bu tedaviye yanıt %77 oranındadır (33). Çilek lekesi şeklinde olan kapiler lezyonlar bu yönetime iyi yanıt verirken, derinde yer alan ve kavernoöz tipte hemanjiyomlarda yanıt daha azdır (%50) (34). Lezyon içine triyamsilon asetonid (2-100mg) veya betametazon asetat (0,3-15 mg) uygulaması önerilmektedir. Bu steroidler doğrudan hemanjiyom içine bir enjeksiyonla değişik yönlere doğru verilir, ardından 2-10 dakika sıkı bası yapılarak kanama engellenir. Bu yöntemin en önemli komplikasyonları sklerodermiform atrofi, göz kapağı nekrozu ve merkezi retinal arter tıkanıklığıdır.

Lezyon içine Bleomisin yerel uygulamalarda kullanılan diğer bir ilaçtır. Yanıt oranı %49'dur. Yüzeysel ülser ve selülit en önemli komplikasyonlardır (35).

Yerel tedavilerin diğer bir seçeneği embolizasyondur (36). Özellikle tek damardan beslenen hemanjiyomlarda çok başarılı sonuç alınabilir. Ayrıca karaciğer içi hemanjiyomlarda, Kasabach-Merritt, kalp yetersizliği, kanama gibi sorunlar varlığında bu yöntem etkili olabilir. Jelatin, polivinil alkol, metalik koiller, otolog kan pıhtısı, doku yapıştırıcıları vb. bu amaç için denenilen maddelerdir.

Yerel tedavide diğer bir seçenek radyoterapidir (37). Ancak yan etkilerinin fazlalığı nedeni ile tercih edilmemektedir. Kasabach-Merritt sendromu veya viseral tutulum olan çok sayıda hemanjiyomlu olgularda tercih edilebilir.

Çok büyük ekstremite hemanjiyomlarında bası (kompresyon) tedavisi de kullanılmaktadır. Bası sürekli ya da aralıklı olarak uygulanabilir (38).

Sistemik kortikosteroidlere yanıtız ve yerel tedavilerin yeri olmadığı olgularda interferon alfa-2a veya alfa-2b kullanımı ile etkili bir gerileme sağlanabilir (39-40). İnterferon endotelin, düz kas hücrelerinin ve fibroblastların çoğalması ve göçünü engelleyerek bağ dokusu ve fibroblast büyüme faktörünün düzeyini azaltarak etkili olur (41). Genellikle 6-18 ay 3 milyon/m²/gün dozunda kullanılır. Ateş, titreme, lökopeni, interstisyel nefrit ve hemolitik anemi beklenen yan etkilerdir.

Değişik teknikler (dye laser 585 nm, CO2 laser 10600 nm, neodymium-yttrium aluminum garnet YAG laser 1060 nm) ile uygulanan lazer tedavileri yüzeysel hemanjiyomlar ve az derinlikte yerleşmiş hemanjiyomlarda, ülserleşmiş hemanjiyomlarda ve "rezidüel" telanjyektazilerde kullanılabilir (28, 42).

Cerrahi olarak çıkarılma hemanjiyomlarda nadiren seçilen tedavi yöntemidir. Az skar ve fazla normal doku bırakılarak çıkarılması amaçlanır (43).

Beslenmenin tipinin hemanjiyom gerilemesinde etkisi olduğu, omega-3'den zengin diyetin antianjiyogenetik etkili olduğunu vurgulayan çalışmalar vardır (44).

Bilim Dalı'mızda 1997-2007 yılları arasında hemanjiyom nedeni ile takip ettiğimiz ve kayıtlarına ulaşabilen 65 hasta incelendi.

Olguların cinsiyet dağılımı 20 erkek (%31), 45 (%69) kızdı. Ebeveynler arasında akrabalık sadece üç hastada saptandı.

Yaşları <2 ay olan altı (%9), 2-6 ay olan 24 (%37), 6 ay-

1yaş olan 20 (% 31), >1 yaş olan ise 15 (% 23) olgu vardı. Hemanjiyomların 23'ü doğumda küçük bir leke şeklinde de olsa fark edilirken, 10'u bir aylık, 21'i iki aylık ve 11'i > iki aylıkken fark edilmişti.

Bölgesel olan hemanjiyomların 34'ü baş ve boyun, 9' u gövde ve 12'si ekstremite (üst, alt) ve 4'ü perinede saptandı. Organlardaki hemanjiyomların ikisi karaciğerde, biri dalakta, biri böbrekte, ikisi parotiste ve üçü solunum yollarında idi.

Hemanjiyomlar büyüklüklerine göre sınıflandığında 5'i <2 cm, 14'ü 2-4cm ve diğerleri >4 cm idi.

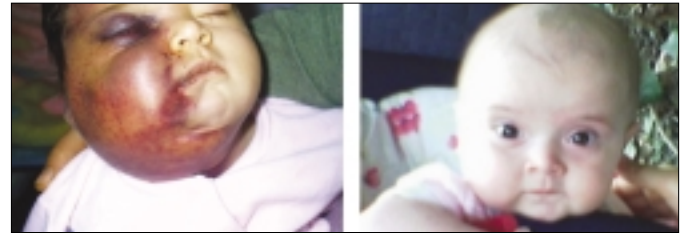
Hastalar en sık "bekle ve izle" politikasına uyularak takip edildi (35, %54). Olgularımızın 11'inde tek başına, 12 olguda ise diğer bir yöntemle birlikte sistemik kortikosteroid kullanıldı (%94). Bölümümüzce izlenen ve sistemik kortikosteroid tedavisi verilen olgularda yanıt oranının %31 olduğu, en sık ağızdan prednizolon 2mg/kg/gün kullanıldığı ancak seçilen kortikosteroidin cinsi ve dozunun yanıt açısından fark yaratmadığı saptandı.

Lezyon içi steroid tedavisi özellikle göz hekimleri tarafından perioküler hemanjiyomlar için sıklıkla kullanılır. Olgularımızın üçünde tek başına, sekizinde diğer tedavilere ek olarak ortalama üç kez lezyon içinde steroid kullanıldı.

Kortikosteroid tedavisine yetersiz yanıt alınan sekiz hastada, interferon tedavisi 1-3 milyon ünite/ gün dozunda 6-10 ay uygulandı. Tedaviye bağlı yan etki hiçbir olguda saptanmadı. İki olguda hemanjiyom tamamen geriledi (Şekil 1), beş olguda çok iyi yanıt alındı, bir hasta ise henüz tedavisinin ikinci ayında bulunmaktadır.

Lazer tedavisi hastalarımızda uygulanmadı, embolizasyon bir hastada ve cerrahi üç hastada tercih edildi.

Hemanjiyomların takibinde en sık karşılaşılan komplikasyon ülserasyon (3 olgu), enfeksiyon (2 olgu) ve kanama (2 olgu) idi (Şekil 2).



Şekil 1. Sekiz aylık interferon tedavisi sonrası tamamen düzlenen bir hemanjiyom olgusu



Şekil 2. Hemanjiyom ve komplikasyonları

Kaynaklar

1. Edgerton MT. The treatment of hemangiomas with special reference to the role of steroid therapy. *Ann Surg* 1976;183:517-32.
2. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48: 477-93.
3. Dinehart SM, Kincannon J, Geronemus R. Hemangiomas: evaluation and treatment. *Dermatol Surg* 2001; 27: 475-85.
4. Akyüz C, Yarış N, Kutluk MT, Büyükpamukçu M. Benign vascular tumors and vascular malformations in childhood: a retrospective analysis of 1127 cases. *Turk J Pediatr* 1997; 39: 435-45.
5. Yarış N, Akyüz C. Çocukluk çağı benin vasküler tümörleri ve vasküler malformasyonları. *Katkı Pediatri Dergisi* 1995; 16: 618-33.
6. Akyüz C, Yarış N, Kutluk MT, Büyükpamukçu M. Management of cutaneous hemangiomas: a retrospective analysis of 1109 cases and comparison of conventional dose prednisolone with high-dose methylprednisolone therapy. *Pediatr Hematol Oncol* 2001; 18: 47-55.
7. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983;18: 894.
8. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-76.
9. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations of infants and children, a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412.
10. Pasyk KA, Cherry GW, Grabb WC, Sasaki GH. Quantitative evaluation of mast cells in cellularly dynamic and adynamic vascular malformations. *Plast Reconstr Surg* 1984; 73: 69-75.
11. Glowacki J, Mulliken JB. Mast cells in hemangiomas and vascular malformations. *Pediatrics* 1982; 70: 48-51.
12. Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L. GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between hemangiomas and vascular malformations. *Br J Plast Surg* 2005; 58: 348-52.
13. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr* 1996; 128: 329-35.
14. Barlow RJ, Walker NPJ, Markey AC. Treatment of proliferative haemangiomas with the 585 nm pulsed dye laser. *Br J Dermatol* 1996; 134: 700-34.
15. Cohen RC, Myers NA. Diagnosis and management of hepatic hemangiomas in childhood. *J Pediatr Surg* 1986; 21:6.
16. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990; 85: 491-8.
17. Sterker I, Grafe G. Periocular hemangiomas in childhood-functional and aesthetic results. *Strabismus* 2004; 12: 103-10.
18. DuBois J, Gasel L. Imaging and the therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol* 1999; 29: 879-930.
19. Christensen JT, Gutenberg B. Intramuscular hemangioma of the extremities: is computerized tomography useful? *Br J Surg* 1985; 72: 748-50.
20. Memis A, Arkun R, Ustun EE. MRI of intramuscular hemangiomas with emphasis on contrast enhancement patterns. *Clin Radiol* 1996; 51: 198-204.
21. Ho J, Kendrick V, Deney D, Pacaud D. New insights into the pathophysiology of severe hypothyroidism in an infant with multiple hepatic hemangiomas. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005; 18: 511-4.
22. Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: What every physician should know. *Pediatric Dermatology* 2004; 21: 1-9.
23. Zarem H, Edgerton M. Induced resolution of cavernous hemangioma following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surgery* 1967; 39: 76-83.
24. Bennett ML, Fleischer A, Chamlin S, Freiden IJ. Oral corticosteroids use in effective cutaneous hemangiomas, an evidence based evaluation. *Arch Derm* 2001;137: 1208-13.
25. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr* 1996; 128: 141-6.
26. Gangopadhyay AN, Sinha CK, Gopal SC, Gupta DK, Sahoo SP, Ahmad M. Role of steroid in childhood haemangioma: a 10 years review. *Int Surg* 1997; 82: 49-51.
27. Marler JJ, Mulliken JB. Current management of hemangiomas and vascular malformations. *Clin Plast Surg* 2005; 32: 99-116.
28. Oak SN, Viswanath Naveen. Management of hemangiomas in children. *Indian Dermatol Venerol Leprol* 2006; 72: 1-4.
29. Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, et al. Oral versus high dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas, a randomized controlled trial. *Pediatrics*. 2007 7; [Epub ahead of print].
30. Ozsolyu S. Megadose methylprednisolone therapy for Kasabach-Merritt. *J Pediatr* 1996;129: 947.
31. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complication of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2002; 109: 1544.
32. Chowdri NA, Darzi MA, Fazili Z, Iqbal S. Intralesional corticosteroid therapy for childhood cutaneous hemangiomas. *Ann Plast Surg* 1994; 33: 46-51.
33. Sloan GM, Reinish JF, Nichter LS, Saber WL, Lew K, Morwood DT. Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 1989; 83: 459-66.
34. Jain P, Sinha JK. A comparative study of some treatment modalities in cutaneous haemangiomas. *Indian J Plast Surg* 1995; 28: 77-9.
35. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu GO. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Intl* 2004;19: 766-73.
36. Schrudde J, Petrovici V. Surgical treatment of giant hemangioma of the facial region after arterial embolization. *Plast Reconstr Surg* 1981; 68: 878-88.
37. Stringel G, Mercer S. Giant hemangioma in the newborn and infants. *Clin Pediatr* 1984; 23: 498-502.
38. Stringel G. Giant hemangioma: treatment with intermittent pneumatic compression. *J Ped Surg* 1987; 22: 7-10.
39. Soumekh B, Adams G, Shapiro R. Treatment of head and neck hemangiomas with recombinant Interferon alpha 2b. *Ann Oto Rhinol Laryngo* 1996; 105: 201-6.
40. Grienwald J, Burle D, Bontheus D. An update on treatment of hemangiomas in children with Interferon alpha-2a. *Arch Otolaryngology H&N Surg* 1999; 125: 27.
41. Brouty-Boyce D, Zetter BR. Inhibition of cell motility by Interferon. *Science* 1980; 208: 516-8.
42. Batta K, Goodyear H, Moss C. Randomized controlled study of early pulse dye laser treatment of uncomplicated childhood hemangiomas: results of a one year analysis. *Lancet* 2002; 360: 521-7.
43. Hurwitz DJ, Kerber CW. Hemodynamic considerations in the treatment of arteriovenous malformations in the face and scalp. *Plast Reconstr Surg* 1981; 67: 421-32.
44. Sterescu AE, Rousseau-Harsany E, Farrell C, Powell J, David M, Dubois J. The potential efficacy of 3 fatty acids as anti-angiogenic agents in benign vascular tumors of infancy. *Medical Hypotheses*, 2006; 66: 1121-4.