
Hemangioma pada Anak

Selvi Nafianti

Departemen Ilmu Kesehatan Anak Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara / RSUP. Haji Adam Malik Medan

Hemangioma, merupakan tumor jinak endotel vaskular yang paling sering dijumpai pada masa bayi (10%-12% dari seluruh anak mendekati umur 1 tahun), ditandai dengan fase proliferasi yang berlangsung cepat selama 8 hingga 18 bulan, diikuti dengan fase involusi spontan selama 5 sampai 8 tahun. Hemangioma umumnya mengenai kulit, terutama kepala dan leher (60%), dan anggota gerak (25%). Ukurannya sangat bervariasi mulai dari beberapa millimeter hingga sentimeter. Hampir pada seluruh kasus, diagnosis dapat ditegakkan secara eksklusif berdasarkan pemeriksaan fisis dan riwayat penyakit. Namun demikian, beberapa jenis hemangioma dapat disalahartikan sebagai malformasi vaskular atau jenis tumor lain, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang. Umumnya hemangioma tidak menimbulkan komplikasi, dan dapat diobservasi hingga terjadi involusi spontan. Pada beberapa kasus diperlukan pengobatan. Banyak pilihan terapi pada hemangioma, namun sampai saat ini pemberian obat-obatan masih menjadi pilihan utama di banding operasi atau terapi lain. Terapi steroid merupakan terapi pilihan utama walaupun masih banyak kontroversi sehubungan dengan efek samping yang mungkin terjadi. Pada kasus yang berat dan gagal dengan terapi steroid sebanyak 2 siklus dapat dipertimbangkan untuk melakukan operasi, radioterapi, dan pemberian sitostatika seperti vinkristin dan bleomisin. **Sari Pediatri** 2010;12(3):204-10.

Kata kunci: hemangioma, tumor jinak vaskular

Hemangioma, merupakan tumor jinak endotel vaskular yang paling sering dijumpai pada masa bayi (10%-12% dari seluruh anak mendekati umur 1 tahun), ditandai dengan fase proliferasi yang berlangsung cepat selama 8 hingga 18 bulan, diikuti dengan fase involusi spontan selama 5 sampai 8 tahun.¹ Tumor jinak ini bisa terlihat pada saat lahir (lebih kurang 50% kasus), sisanya baru tampak

pada masa satu hingga empat minggu setelah lahir. Walaupun termasuk jinak, namun secara psikologis sangat berpengaruh terhadap anak dan keluarga dan sering dipertanyakan kapan terjadi involusi spontan.^{2,3} Banyak ahli yang menyarankan untuk mengobati hemangioma yang berukuran > 10 cm karena besar kemungkinan terjadi *giant hemangioma*.³

Namun tidak dijelaskan berapa lama suatu hemangioma berubah menjadi *giant hemangioma*. Tidak ada satu ahli pun atau penelitian yang bisa memprediksi kemungkinan terjadinya *giant hemangioma*, sama halnya bahwa tidak ada yang dapat memprediksi kapan terjadinya involusi spontan.⁴

Alamat korespondensi:

Dr. Selvi Nafianti, SpA. Bagian Ilmu Kesehatan Anak FK USU/RS HAM
Jalan Bunga Lau No. 17 Telepon : (061) 8361721, Fax : (061) 8361721
E-mail : selvinafianti@gmail.com ; kotak Pos 697 Medan – 20136

Di USA, hemangioma terjadi pada 10 – 12% bayi kulit putih, 1.4% pada kulit hitam, dan hanya mengenai 0.8% bayi Asia. Pada bayi prematur dengan berat badan kecil 1 kg angka kejadiannya cukup tinggi yaitu sekitar 20 – 30% sedangkan pada bayi prematur dengan berat badan 1.5 kg angka kejadiannya sama dengan pada bayi aterm. Insidensnya juga meningkat pada bayi yang lahir dari ibu yang menjalani pemeriksaan sampel air ketuban.⁴⁻⁶ Tidak ada penjelasan mengapa bayi perempuan mempunyai risiko tiga kali lipat menderita hemangioma dibanding bayi laki-laki, dan insidensnya meningkat pada bayi prematur.⁷⁻⁹

Hemangioma dapat dibagi dalam dua kelompok yaitu hemangioma infantil dan kongenital. Hemangioma infantil lebih sering dan biasanya sudah terlihat sejak lahir, dan tumbuh cepat dalam beberapa bulan kemudian, dan berhenti tumbuh setelah usia satu tahun hingga akhirnya terjadi involusi. Hemangioma infantil secara umum dibagi ke dalam fase proliferasi (0-1 tahun), fase involusi (1-5 tahun), dan fase sembuh (5-10 tahun). Hemangioma kongenital tumbuh secara lengkap setelah lahir dan bisa terjadi involusi atau noninvolusi (menetap).¹⁰⁻¹³ Hemangioma umumnya mengenai kulit, terutama kepala dan leher (60%), dan anggota gerak (25%). Ukurannya sangat bervariasi mulai dari beberapa millimeter hingga sentimeter.^{14,15} Hemangioma dapat juga mengenai organ viseral seperti hati, limpa, usus, jantung bahkan otak yang dapat mengancam jiwa penderita. Sering tidak diketahui adanya hemangioma pada organ viseral ini sampai muncul tanda – tanda klinis yang jelas, misalnya terjadi gagal jantung pada hemangioma yang mengenai jantung, juga dapat terjadi gangguan fungsi hati jika hemangioma mengenai hati pada daerah yang cukup luas. Ada beberapa penelitian menemukan hemangioma multipel pada kulit mempunyai kecenderungan lebih tinggi untuk kemungkinan adanya keterlibatan organ viseral dan harus dilakukan pemeriksaan lanjutan untuk membuktikannya.^{3,14}

Patogenesis

Patogenesis hemangioma belum diketahui dengan pasti. Diperkirakan bahwa hemangioma terjadi akibat gangguan proses angiogenesis dan vaskulogenesis yang menyebabkan terjadinya proliferasi elemen vaskuler yang tidak terkontrol. Vaskulogenesis ialah proses

terjadinya prekursor sel endotelial menjadi pembuluh darah, sedangkan angiogenesis ialah perkembangan pembuluh darah baru dari sistem pembuluh darah yang sudah ada. Dilaporkan bahwa progenitor sel endotelial mempunyai kontribusi terhadap terjadinya penyebaran awal hemangioma.³

Manifestasi klinis

Gambaran klinis sangat bervariasi tergantung ukuran tumor, lokasi, kedalaman dan stadium klinis.¹ Tanda yang paling dini suatu hemangioma adalah terlihatnya warna lila pada bagian kulit yang terkena.³ Hemangioma jarang menimbulkan rasa sakit kecuali jika terdapat ulserasi.^{9,10,16} Kebanyakan, terutama yang berukuran ukuran besar hangat jika diraba, bahkan kadang-kadang pada daerah yang banyak aliran darah bisa terdengar suara (*bruit*). Kondisi seperti ini merupakan petunjuk bagi kita sedang terjadi fase involusi.^{4,5}

Secara morfologi hemangioma dapat dikelompokkan menjadi *localized*, *segmental*, *intermediate*, dan *multifocal*. Tipe *localized* ditujukan pada jenis hemangioma yang tumbuh dari satu titik atau terlokalisir pada suatu area tanpa perkembangan konfigurasi linier yang jelas. Hemangioma *segmental* merupakan hemangioma yang berkelompok membentuk suatu konfigurasi. Sedangkan tipe *intermediate* adalah hemangioma yang tidak dapat dikelompokkan pada jenis *localized* maupun *segmental*, dan disebut hemangioma *multifocal* jika terdapat ≥ 10 hemangioma kutis.^{1,2}

Hemangioma bisa hanya mengenai bagian superfisial (*capillary*) pada 50-60% kasus, dalam (*cavernosus*) pada 15% kasus, atau campuran (*capillary-cavernosus*) pada 25-35% kasus. Hemangioma jenis *capillary* umumnya muncul pada kulit dan jarang pada organ viseral. Bentuknya bervariasi mulai dari yang lunak, nodul merah-terang hingga ungu atau berbentuk plak yang sudah kelihatan sejak lahir, atau segera setelah lahir, tumbuh dengan cepat, dan terjadi involusi spontan biasanya pada usia 5 tahun. Hemangioma dalam (*cavernosus*) muncul dalam berbagai bentuk, bisa keras, lentur dan bisa muncul sebagai suatu massa subkutan berwarna biru atau keunguan tanpa ada bagian yang menonjol ke permukaan. Hemangioma campuran muncul sebagai tumor kulit berwarna merah, dengan dasar biru, dan massa subkutan yang berwarna kemerahan (25-35%

Tabel 1. Klasifikasi hemangioma¹

Tipe 1	: Neonatal staining
Tipe 2	: Intradermal capillary hemangiomas
	A. Salmon patch
	B. Port wine stain
	C. Spider angiomas
Tipe 3	: Juvenile hemangiomas
	A. Strawberry mark
	B. Strawberry capillary hemangioma
	C. Capillary cavernous hemangioma
Tipe 4	: Arteriovenous fistulae
	A. Arterial hemangiomas
	B. Hemangiomas giantism
Tipe 5	: Cirroid angioma (racemose aneurysm)

Table 2. Diagnosis banding hemangioma pada bayi^{2,3,19}

Tumor dan kelainan pembuluh darah lain
Malformasi kapiler
Malformasi vena
Malformasi limfatik
Arteriovenosus
Hemangioma kongenital yang tidak berinvolusi
Hemangioma kongenital nonprogresif
Hemangioma involusi cepat
Hemangioma kapiler lobular (granuloma piogenik)
<i>Tufted angioma</i>
<i>Spindle cell hemangioendothelioma</i>
Hemangioendotelioma Kaposiformis
Fibrosarcoma
Rhabdomyosarcoma
Miofibromatosis (termasuk hemangioperisitoma)
Nasal glioma
Lipoblastoma
Dermatofibrosarcoma protuberans
(dan <i>giant-cell fibroblastoma</i>)
Neurofibroma

kasus).^{1,3} Beberapa ahli lain membagi hemangioma menjadi 5 tipe (Tabel1).

Diagnosis

Hampir pada seluruh kasus, diagnosis dapat ditegakkan secara eksklusif berdasarkan pemeriksaan fisis dan riwayat penyakit. Namun demikian, beberapa jenis hemangioma dapat disalahartikan sebagai malformasi

vaskular atau jenis tumor lain, sehingga diperlukan pemeriksaan penunjang sebagai berikut :^{1,2}

1. USG¹⁷
Ultrasonografi berguna untuk membedakan hemangioma dari struktur dermis yang dalam ataupun subkutan, seperti kista atau kelenjar limfe. USG secara umum mempunyai keterbatasan untuk mengevaluasi ukuran dan penyebaran hemangioma. Dikatakan juga bahwa USG doppler (2 kHz) dapat digunakan untuk densitas pembuluh darah yang tinggi (lebih dari 5 pembuluh darah/m²) dan perubahan puncak arteri. Pemeriksaan menggunakan alat ini merupakan pemeriksaan yang sensitif dan spesifik untuk mengenali suatu hemangioma infantil dan membedakannya dari massa jaringan lunak lain.
2. MRI⁴⁻⁶
MRI merupakan modalitas imaging pilihan karena mampu mengetahui lokasi dan penyebaran baik hemangioma kutan dan ekstrakutan. MRI juga dapat membantu membedakan hemangioma yang sedang berproliferasi dari lesi vaskuler aliran tinggi yang lain (misalnya malformasi arteriovenus). Hemangioma dalam fase involusi memberikan gambaran seperti pada lesi vaskuler aliran rendah (misalnya malformasi vena)
3. CT scan⁷⁻⁹
Pada sentra yang tidak mempunyai fasilitas MRI, dapat menggunakan CT scan walaupun cara ini kurang mampu menggambarkan karakteristik atau aliran darah. Penggunaan kontras dapat membantu membedakan hemangioma dari penyakit keganasan atau massa lain yang menyerupai hemangioma.
4. Foto polos^{7,16,18}
Pemeriksaan foto polos seperti foto sinar X, masih bisa dipakai untuk melihat apakah hemangioma mengganggu jalan nafas.
5. Biopsi kulit¹⁻³
Biopsi diperlukan bila ada keraguan diagnosis ataupun untuk menyingkirkan hemangioendotelioma kaposiformis atau penyakit keganasan. Pemeriksaan immunohistokimia dapat membantu menegakkan diagnosis. Komplikasi yang dapat terjadi pada tindakan biopsi ialah perdarahan.

Diagnosis banding hemangioma pada bayi dapat dilihat pada tabel 2.

Pengobatan

Umumnya hemangioma tidak menimbulkan komplikasi, dan dapat diobservasi hingga terjadi involusi spontan.^{14,15} Regresi spontan terjadi pada 80% hingga 85% kasus pada usia 9 tahun. Seperti telah dikemukakan di atas untuk memprediksi kemungkinan terjadinya giant hemangioma sangatlah sulit sehingga perlu dijelaskan pada orang tua untuk kontrol teratur 3-6 bulan sekali atau lebih cepat. Beberapa jenis hemangioma bias mengancam jiwa atau fungsi organ dan tentunya memerlukan penanganan segera. Pengobatan hemangioma masih merupakan kontroversi.^{12,14,16} Beberapa ahli lebih memilih mengobati hemangioma pada saat muncul untuk mencegah pembesaran, sebagian lagi memberikan pengobatan atas indikasi adanya gangguan kosmetik atau bila sudah mulai mengganggu fungsi organ.^{7,16} Pengobatan dilakukan pada hemangioma yang dapat menyebabkan komplikasi fungsional, yang dapat menimbulkan perubahan bentuk permanen, yang letaknya di tempat yang mengganggu kosmetik sehingga menyebabkan distress psikososial, yang pertumbuhannya cepat atau yang permukaannya bergaung yang mengalami ulserasi. Jenis pengobatan hemangioma sangat tergantung pada ukuran, lokasi, beratnya tumor, usia pasien, dan laju involusi. Gontijo⁸ dkk, dalam suatu studi prospektif tentang *hemangioma infantile* menyatakan bahwa ukuran yang besar, lokasi di wajah, dan/atau morfologi tipe segmental merupakan faktor yang memperburuk prognosis hemangioma dari segi timbulnya komplikasi dan keberhasilan pengobatan

1. Pengobatan medikamentosa

1.1. Terapi pilihan utama

Kortikosteroid

Umumnya para klinisi memilih steroid sebagai terapi medikamentosa pilihan utama untuk mengobati hemangioma. Mekanisme yang jelas tentang peran steroid belum diketahui secara pasti, walaupun ada dugaan bahwa steroid berpengaruh terhadap hemangioma dengan cara:^{18,20,21}

1. Menghambat kapasitas proliferasi *pericytes immature*.
2. Intensifikasi efek vasokonstriksi epinefrin maupun norefinefrin pada pembuluh darah otot polos.

3. Memblok reseptor estradiol pada hemangioma.
4. Menghambat angiogenesis.

Beberapa penulis mengelompokkan steroid berdasarkan cara pemberian menjadi:^{21,22}

1. Kortikosteroid sistemik

Pengobatan dengan kortikosteroid sistemik telah dianggap sebagai terapi medikamentosa yang paling efisien untuk *cutaneous infantile hemangiomas* tanpa komplikasi. Pemberian steroid sebaiknya dilakukan pada masa proliferasi, karena bila diberikan pada masa involusi kurang bermanfaat.²¹ Dosis yang dianjurkan inisial prednison atau prednisolon 2 – 3 mg/kg/hari, satu kali sehari pada pagi hari. Beberapa peneliti menganjurkan dosis yang lebih besar (prednison 5 mg/kg/hari) untuk menghasilkan terapi efektif, cepat, dan cukup aman, dilanjutkan hingga 6 – 8 minggu dan pada kasus yang lebih berat dapat diberikan hingga 12 minggu.^{21,22}

2. Kortikosteroid intralesi

Kortikosteroid intralesi sangat baik diberikan pada hemangioma dengan ukuran kecil (diameter < 10 cm) dan lesi lokal bermasalah (hemangioma disertai ulserasi atau dengan komplikasi misalnya terjadi infeksi berulang pada daerah lesi). Dosis yang diberikan 2 – 3 mg/kg setiap kali suntikan diulang setiap minggu selama 1 -2 bulan. Adanya respon terapi yang baik terhadap steroid ditandai oleh pengecilan ukuran hemangioma. Pemberian kortikosteroid intralesi dengan interval waktu 4 – 8 minggu merupakan terapi yang efektif sebagai upaya untuk menghindari efek samping terapi kortikosteroid sistemik.^{21,22} Penyuntikan dapat pula dilakukan dengan interval bulanan, sehingga dapat mengurangi efek samping yang tidak diinginkan, tetapi dari laporan diketahui laju respon pengobatan dengan cara ini hanya sekitar 85%. Efek samping potensial kortikosteroid intralesi antara lain, berupa, atrofi kulit, anafilaksis, perdarahan, nekrosis kulit dan supresi adrenal, tetapi umumnya suntikan dapat ditoleransi dengan baik. Perhatian khusus harus diberikan pada periokuler. Pada hemangioma jenis ini dosis kortikosteroid intralesi tidak boleh

melebihi 3-5 mg/kg *triamcinolone* setiap sesi suntikan.^{14,21} Beberapa ahli mengemukakan bahwa pemberian kortikosteroid intralesi pada daerah periorcular dikontra-indikasikan, sejak diketahui menyebabkan banyak komplikasi seperti atropi kulit, nekrosis, dan oklusi arteri retina sentral, dengan konsekuensi kebutaan.

3. Kortikosteroid topikal
Kortikosteroid topikal (langsung pada daerah lesi hemangioma) biasanya efektif pada hemangioma tipe *cutaneous*.²²

1.2. Terapi pilihan kedua

1. Interferon Alfa-2a dan 2b
Interferon alfa dianjurkan diberikan pada bayi dengan hemangioma yang mengancam jiwa bila terjadi kegagalan dengan pemberian kortikosteroid dosis tinggi. Sewaktu pemberian interferon alfa, status neurologis harus dimonitor secara ketat. Kedua jenis interferon alfa yaitu 2a dan 2b pernah digunakan, biasanya diberikan melalui suntikan subkutan dengan dosis 3 juta unit per m² permukaan tubuh per hari diulang setiap minggu selama 6 bulan. Penggunaan interferon pada hemangioma masih sangat terbatas karena selain harganya mahal juga belum banyak penelitian yang mendukung.²³⁻²⁵
2. Vinkristin
Vinkristin dapat dipertimbangkan pemberiannya pada kasus yang gagal dengan terapi steroid sebanyak dua siklus pengobatan, yang mengalami kekambuhan dan yang tidak dapat mentoleransi pengobatan medikamentosa lain. Vinkristin mempengaruhi *mitotic spindle microtubules* dan merangsang proses apoptosis pada sel tumor in vitro.²³ Ada laporan yang menyatakan bahwa vinkristin efektif digunakan pada kasus hemangioma yang mengancam jiwa yang resisten terhadap pengobatan steroid. Taki²⁰ dkk, menyatakan bahwa pada kasus *intractable Kasabach-Merritt syndrome* pemberian vinkristin sangat efektif, sehingga mereka menyarankan pemakaian vinkristin pada kasus demikian. Dosis yang dianjurkan 1.5 mg/m² per kali suntikan, jika diperlukan dapat diulang satu kali lagi dengan interval 2-3 bulan setelah suntikan pertama.

3. Bleomisin
Omidvari dkk²⁴, melaporkan pemberian bleomisin intralesi pada kasus hemangioma yang mengalami komplikasi, yaitu hemangioma yang mengalami infeksi sekunder, permukaannya bergaung dan hemangioma yang tumbuh sangat cepat. Mereka mengambil suatu kesimpulan bahwa pemberian bleomisin mudah, aman dan merupakan terapi yang efektif untuk mengobati hemangioma dengan komplikasi. Ada peneliti lain yang memberikan suntikan local bleomisin pada 210 anak dengan hemangioma kavernosus dengan tingkat keberhasilan 91.2%. Terapi dengan bleomisin tidak efektif pada hemangioma pampiniform yaitu hemangioma yang terjadi akibat malformasi vena di pleksus pampiniform pada skrotum. Dosis bleomisin intralesi 2 mg (diberikan dalam larutan 0.4mg/ml). Suntikan dapat diulang sebanyak 6-10 kali dengan interval 4-6 minggu.^{12,24,25}

1.3. Vascular-specific Pulse Dye Laser

Morelli dkk,²⁶ melaporkan peranan *pulsed dye laser* pada hemangioma ulseratif. Mereka menemukan bahwa rasa sakit akibat hemangioma jenis ini akan menghilang setelah pengobatan awal pada 6 dari 10 kasus hemangioma. Dua kasus dinyatakan sembuh setelah tiga kali pengobatan. Pada satu studi retrospektif dengan 245 pasien menunjukkan hasil yang bermakna pada kelompok pengobatan dibanding kontrol. Mereka melaporkan bahwa terapi laser menunjukkan keunggulan jika dihubungkan dengan panjangnya masa pengobatan apalagi jika dihubungkan dengan hasil akhir volume dan bentuk hemangioma.

1.4. Bedah eksisi

Indikasi bedah eksisi ialah sebagai berikut:⁷

1. Hemangioma yang tumbuh secara progresif.
2. Hemangioma yang mengalami infeksi berulang.
3. Hemangioma yang permukaannya bergaung, sehingga ditakutkan disertai keganasan.
4. Mengganggu secara kosmetika.
5. Hemangioma yang gagal dengan pengobatan medikamentosa.
6. Hemangioma yang bertangkai.

Ringkasan dan kesimpulan

Hemangioma, merupakan tumor jinak endotel vaskuler yang paling sering dijumpai pada bayi, yang ditandai dengan fase pertumbuhan khas terdiri dari fase proliferasi dan fase involusi. Umumnya hemangioma dapat mengalami involusi secara spontan pada usia rata-rata 9 tahun dan tidak memerlukan pengobatan. Pada beberapa keadaan tidak terjadi involusi spontan atau terjadi involusi tetapi ukuran hemangioma masih besar. Banyak pilihan terapi pada hemangioma tetapi sampai saat ini pemberian obat-obatan masih menjadi pilihan utama dibandingkan operasi atau terapi lain. Terapi steroid merupakan terapi pilihan utama walaupun masih banyak kontroversi sehubungan dengan efek samping yang mungkin terjadi. Pada kasus yang berat dan gagal dengan terapi steroid sebanyak 2 siklus dapat dipertimbangkan untuk melakukan operasi, radioterapi atau pemberian sitostatika seperti vinkristin dan bleomisin.

Daftar pustaka

1. Bruckner AL, Frieden IJ. Infantile hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:671-82.
2. Buckmiller LM. Update on hemangiomas and vascular malformations. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;12:476-87.
3. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L. Infantile hemangiomas: Current knowledge, future directions. *Proceeding of a research workshop on infantile hemangiomas. Pediatr Dermatol* 2005;22(5):383-406.
4. Douri T. Segmental facial hemangioma accompanied by brain anomalies. *DOJ* 2003;9(5):22.
5. Bowman RJC, Nischal KK, Harper JJ. An ultrasound based classification of periorbital hemangiomas. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1419-21.
6. Khurana KK, Mortelliti AJ. The role of fine-needle aspiration biopsy in the diagnosis and management of juvenile hemangioma of parotid gland and cheek. *Arch Pathol Lab Med* 2001;125:1340-43.
7. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous hemangiomas. *Ann Acad Med Singapore* 2005;34:117-23. Alva MD, Duarte AM. Management of ulcerated deep hemangiomas. *Int Pediatr* 1999;14(3):160-2.
8. Gontijo B, Silva CMR, Pereira LB. Hemangioma of infancy. *Dermatologia* 2005;78(6).
9. England RJ, Woodley H, Cullinane C, McClean P, Walker J, Stringer MD. Pediatric pancreatic hemangioma: A case report and literature review. *J Pancreas* 2006;7(5):496-501.
10. Dourmishev LA, Dourmishev AL. Craniofacial cavernous hemangioma: successful treatment with methylprednisolone. *Acta Dermatoven APA* 2005; 2(14):49-52.
11. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses prednisone. *J Pediatr* 1996;128:141-6.
12. Sarihan H, Mocan H, Yildiz K, Abes M, Akyazici R. A new treatment with bleomycin for complicated cutaneous hemangioma in children. *Eur J Pediatr Surg* 1997;7(3):158-62.
13. Garmendia G, Miranda N, Borroso S, Longchong M, Martinez E, Ferrero J. Regression of infancy hemangiomas with recombinant IFN- $\alpha 2\beta$. *J Interferon Cytokine Res* 2001;21(1):31-38.
14. Jalil S, Akhtar J, Ahmed S. Corticosteroids therapy in the management of infantile cutaneous hemangiomas. *JCPSP* 2006;16(10):662-5.
15. Ranchold TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid treatment of periorbital hemangioma of infancy: a review of the evidence. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1134-8.
16. Adam S, Kirk TR. Corticosteroid treatment of periorbital hemangioma of infancy: a review of the evidence. *Br J Ophthalmol* 2005;89:1134-8.
17. Dubois J, Patriquin HB, Garel L, et al. Soft tissue hemangiomas in infants and children: Diagnosis using Doppler sonography. *Am J Roengenol* 1998;171:247-52.
18. Payarols JP, Masferrer JP, Bellvert CB. Treatment of life threatening infantile hemangiomas with vincristine. *NEJM* 1995;333:69.
19. Upton A. Diffuse neonatal hemangiomatosis. *JDMS* 2005;21:350-3. Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001;107:745-52.
20. Taki M, Yamashita A, Kobayashi M, Kobayashi N, Yoda T, Horiouchi T. Successful treatment with vincristine of an infant with intractable Kasabach_Merritt syndrome. *Pediatr Int* 2006;48:82-4.
21. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA. Prospective study of infantile hemangiomas: Clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics* 2006;118(3):882-7.

22. Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas. Rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas. *Arch Facial Plast Surg* 2005;7:307-11.
23. Enjolras O, Riche MC, Meriand JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: A review of 25 cases. *Pediatrics* 1990;85:491-8.
24. Omidvari S, Nezakatqoo N, Ahmadloo N, Mohammadian-panah M, Mosalaei A. Role of intralesional bleomycin in the treatment of complicated hemangiomas: prospective studies. *Dermatol Surg* 2005;31(5):499-501.
25. Zheng OT. Local injection of bleomycin A5 in children with hemangiomas. Analysis of 210 cases. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi* 1991;29(5):290-1.
26. Morelli KT, Wynnie R, Cole J. Role of pulse dye laser in infantile hemangioma. *NEJM* 2003;241:62-6.