



Perioküler Bölge Hemanjiyomlarının Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

Current Approaches in Periocular Hemangioma

Melis Palamar Onay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göz Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

Özet

Bu derlemede perioküler bölge hemanjiomlarının kliniği yanı sıra güncel tedavi yaklaşımları ele alınmıştır. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Özel Sayı 61-5)

Anahtar Kelimeler: Edinsel, konjenital, hemanjiom, periokuler, tedavi

Summary

Herein, besides clinical aspects of periocular region hemangioma, current treatment modalities have been discussed. (Turk J Ophthalmol 2014; 44: Supplement 61-5)

Key Words: Acquired, congenital, hemangioma, periocular, treatment

Konjenital Kapiller Cilt Hemanjiomları

Konjenital kapiller cilt hemanjiomu (infantil hemanjiom, benign hemanjioendotelyoma, çilek nevüs), doğuştan var olan ya da doğumdan sonraki birkaç haftada ortaya çıkan benign vasküler bir tümördür.¹⁻⁵ İnfantlarda en sık görülen primer benign tümör olan kapiller cilt hemanjiomları (tüm çocukların yaklaşık olarak %4'ünde görülür) yüzeysel, derin yerleşimli ya da hem yüzeysel komponenti, hem de derin yerleşimli komponenti bulunan mikst tipte olabilir.^{1,2} Etkilenmiş bireyin kardeşinde kapiller hemanjiom görülme ihtimalinin normal popülasyona göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir.⁶ Nadiren kapiller cilt hemanjiomları iç organları da tutan ağır hemanjiomatözleşme eşlik edebilir. Bu büyük tümörler vasküler kanallarında trombositleri tuzğa uğratarak "Kasabach-Meritt sendromu" olarak bilinen trombositopeni ve sekonder koagülopatiler ile seyreden bir duruma yol açabilirler.⁷

Posterior fossa malformations, Hemangiomas, Arterial anomalies, Cardiac defects and coarctation of the aorta, Eye abnormalities, and Sternal abnormalities or midline developmental defects (PHACES) sendromunda hemanjiom yanı sıra posterior fossa malformasyonları, arter anomalileri, kardiyak defektler, aort koarktasyonu, göz anomalileri, sternum anomalileri veya orta hat gelişim defektleri izlenir.³

Yüzeysel ya da derin yerleşimli olsun tüm kapiller hemanjiomlar 3 evreden oluşan bir biyolojik davranış biçimi gösterir.⁸

1. Proliferatif evre (8-12 ay); endotel hücreleri çoğalarak geniş kanla dolu kümeleşmiş alanlar oluşmasına neden olur. Basic fibroblast growth factor (bFGF) ve vascular endothelial growth factor (VEGF) bu evrede büyümeden sorumlu olduğu bilinen büyüme faktörleridir.⁴

2. İnvölüsyonel evre (1-12 yıl); endotel hücre lobülleri çevresinde fibröz ve yağ doku depolanması sonucu fibrozis gelişir ve hemanjiomda involüsyon izlenir. Bu evrede apoptozis gösterilmiştir.⁴

3. Son evre (rezidü oluşum evresi)

Fakat unutulmamalıdır ki her lezyonun proliferasyon, involüsyon ve rezidü oluşum evresi süre ve evreler arası geçiş açısından çeşitlilik arz etmektedir.⁸

Yüzeysel perioküler kapiller hemanjiomlar öncelikle kırmızı vasküler makul olarak bulgu verir. Bu lezyonlar tanı konulduktan sonraki 3-6 ay içinde progresif olarak büyür ve yüzeyden kabarık bir hal alır.^{1,7} Bebek 12-18 aylık olunca lezyonun büyümesi durur ve stabil bir hal alır. Bu evreden sonra zaman içinde yavaş yavaş porsümeye ve küçülmeye başlar.^{1,7} Kapiller cilt hemanjiomlarının %30 kadarının ilk

3 yaşta, %75-%90 kadarının ise 7 yaşa dek tamamen regrese olduğu bildirilmiştir.^{1,7} Her ne kadar başlangıç görünümü kozmetik olarak kötü ise de zaman içinde yerinde belli belirsiz bir iz bırakarak kaybolması sıkça görülür. Bu lezyonların muayenesinde özellikle kapak kenarında olanlarda mutlaka kapak çevirilerek lezyonun gerçek boyutunun değerlendirilmesi gerekmektedir (Resim 1a, 1b).

Yüzeysel formların aksine derin yerleşimli formlar epidermisi hemen hemen hiç etkilemeksizin derin cilt altı dokuları tutar. İncelemede mavi-gri görünümü ve palpasyonla yumuşak olması tipik özelliğidir.^{1,2,7} Bunun yanı sıra intratorasik ya da intraabdominal basıncı arttıran durumlarda (ağlama, ıkınma vb.) kitlenin daha belirgin hale gelmesi de tanıyı destekleyici özelliklerdir.^{1,2,7} Daha derin yerleşimli olup orbitayı da etkileyen tümörler, proptozis ve glob distopisine neden olabilir (Resim 1c, 1d). Bu gibi durumlarda ciltte izlenen bir kapiller hemanjiom orbitadaki lezyonun da hemanjiomatöz bir lezyon olabileceği konusunda ipucu olabilir. Derin yerleşimli kapiller hemanjiomlar da yüzeysel formlardaki gibi öncelikle hızla ilerler ve sonra regrese olma eğilimine girerler.^{1,2,7}

Yüzeysel yerleşimli kapiller cilt hemanjiomlarının tanısını koymak kolay olduğundan ayırıcı tanı zor değildir. Fakat derin yerleşimli kapiller hemanjiomlarda lenfanjiom, rabdomyosarkom gibi infantil orbita tümörlerinin ayırıcı tanısının yapılması şarttır.^{1,2,7} Bu amaçla gereğinde bilgisayarlı tomografi ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gibi görüntüleme yöntemlerinden yararlanmak gerekebilir. Derin yerleşimli kapiller hemanjiomlar MRG'de T1 ağırlıklı kesitlerde hipointens, T2 ağırlıklı kesitlerde ise nisbeten hiperintens sinyal veren görünüme sahiptir (Resim 2a, 2b, 2c).²

Histopatolojik olarak kapiller hemanjiomlar fibröz septalarla ayrılmış kapiller lobüllerinden meydana gelir (Resim 2d, 2e).¹

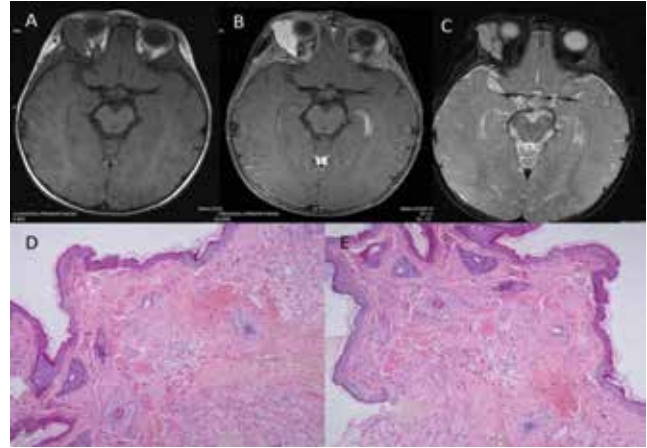


Resim 1. A) Sağ alt göz kapağını tutan konjenital kapiller hemanjiomun görünümü B) Kapak çevrilip değerlendirildiğinde lezyonun gerçek boyutlarını değerlendirmek mümkün olabilir C) Kapiller hemanjioma bağlı sağ gözde inferior dislokasyon izleniyor D) Sol üst kapağı ve derin orbitayı tutan kapiller hemanjiom nedeniyle deprivasyon ambliyopisi riski mevcut

Prolifere olan endotel hücreleri bu kapillerleri tıkayabilir. Kapiller hemanjiomlar regrese oldukça hem sellüler, hem de vasküler yapılar azalır ve fibröz doku baskın hale gelir.¹

Patogenezi tam olarak belirlenememiş olan kapiller hemanjiomların plasenta dokusu ile benzer immünohistokimyasal özellikler göstermesi bu lezyonların plasenta kökenli olduğu görüşünü ortaya atmış olmakla beraber bu henüz tam olarak kesinlik kazanmamıştır.^{8,9}

Bu iyi huylu ve kendiliğinden gerileme hatta kaybolma eğilimindeki vasküler tümörlerin en önemli ve dikkat edilmesi gereken özelliği %46-%80 oranında bildirilen oftalmik komplikasyonlara neden olabilmeleridir.³ Perioküler kapiller hemanjiomlar, yüksek astigmatizma, anizometri ve ambliyopi yanı sıra ekstraoküler kasların tutulması nedeniyle ya da sekonder olarak kaymaya yol açabilirler.¹⁰⁻¹² Bu gibi komplikasyonlar nedeniyle bu çocukların refraksiyon ve ambliyopi açısından yakın takibi şarttır ve gereğinde tümörlerin beklenmeden tedavisi gündeme gelebilir.¹¹ Özellikle geniş çaplı 1 cm üzerinde



Resim 2. A) T1 ağırlıklı kesitlerde MRG'de hipointens görünüm B) T1 ağırlıklı postkontrast MRG kesitlerinde yoğun homojen kontrast tutan lezyon C) T2 ağırlıklı MRG'de içinde septalar içeren ılımlı hiperintens lezyon görünümünde D, E) Histopatolojik preparatta içleri eritrosit ile dolu genişlemiş damar yapıları izleniyor (H&E x 100)



Resim 3. A) Sol göz inferiorunda yerleşmiş kapiller hemanjiomun propanolol tedavisi sonrası 2. ayda B) ve 6. ayda C) görünümü D) Sağ üst kapak medialinde izlenen kapiller hemanjiomun sistemik propanolol tedavisini izleyen 1. ay E) ve 10. ay F) görüntüleri

olan tümörlerde ambliyopi ve diğer komplikasyonların görülme sıklığının yüksek olduğu ve bu olguların yaklaşık olarak yarısının tedavi gerektirdiği bildirilmiştir.³

Kapiller hemanjiomların tedavisinde en sık kullanılan olan sistemik kortikosteroid ya da intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonudur.^{1,2,7,13-15} Sistemik kortikosteroidler kesildiğinde rebound tümör büyümesi gelişebileceği bildirilmiş olması ve sistemik ilacın yan etkilerinin fazla olması nedeniyle sistemik tedavi neredeyse terk edilmiştir.¹³⁻¹⁵ İntralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu, genel anestezi altında, 1 ml Betametazon 6 mg (Celestone Chronodose, Merck Sharp Dohme, TR) ve 1 ml Triamcinolone 40 mg (Kenacort-A Ampül IM, Deva, TR) karışımının kitle içine kanama kontrolü yapılarak enjeksiyonu ile gerçekleştirilir. Tümörün içinde yer alan fibröz septaların ilacın yayılmasına yeterince izin vermemesinden dolayı enjeksiyon lezyon içinde birkaç farklı alana yapılmalıdır. Pek çok olguda bu tedavi ile belirgin gerileme sağlanabilmektedir.



Resim 4. A, B) Üst kapakta izlenen iki edinsel hemanjiom olgusu



Resim 5. A) Tek taraflı bir Sturge Weber Sendromu olgusu B) Bilateral Sturge Weber Sendromlu bir erkek olgunun yüz görünümü



Resim 6. A) Sağ alt kapakta variköz lezyon B) Sağ alt kapak medialinde punktum da içeren variköz kitle izleniyor C) Aynı hastada temporal konjonktivada da variköz bir lezyon mevcut

Fakat bazı olgularda bu tedaviye bağlı gelişebilen cilt depigmentasyonu, cilt nekrozu, cilt altı yağ dokusu atrofisi, santral retinal arter tıkanıklığı gibi ciddi komplikasyonlar alternatif tedavi arayışlarına yol açmıştır.^{1,2,7,9,14,15}

Anjiogenez inhibitörü olan rekombinant interferon alfanın intralezyonel enjeksiyonu denenmiş ve etkin olduğu saptanmış olmasına rağmen irreversibl spastik diplejiye neden olabilmesi nedeniyle sadece hayatı tehdit eden hemanjiomlarda kullanılmalıdır.¹⁶ İmmunomodülatuar bir ajan olan imikomodun (Aldara %5 Krem, Meda Pharma İlaç) topikal kullanımının da kapiller hemanjiomlarda klinik regresyonu tetiklediği bildirilmekle birlikte çocukluk çağında kullanımına ait güvenilirlik verileri kısıtlıdır.¹⁷

Le'aute-Labre'ze ve ark. 2008 yılında kardiyomyopati tedavisi için verilen sistemik propranololün aynı hastada mevcut olan perioküler kapiller cilt hemanjiomunda küçülmeye yol açtığını tesadüfen saptamışlar ve rapor etmişlerdir.¹⁹ Bu tesadüfi buluş sayesinde kapiller cilt hemanjiom tedavisinde yeni bir çıkış açılmıştır ve bir non-selektif beta bloker ajan olan propranololün hem sistemik, hem de topikal kullanımı konusunda pek çok sayıda araştırma yapılmaya başlanmıştır.^{2,5,12,16,18-20} Tam etki mekanizması bilinmese de propranololün pek çok farklı yollarla etkili olması muhtemeldir. İlaç verildikten sonra en dramatik cevap ilk haftada, lezyonda yumuşama, küçülme, solma gibi belirtiler ile kendini gösterir.^{16,18,19} Lezyondaki solma ve yumuşama ilacın vazokonstriksiyonu tetikleyici etkisine bağlanırken, progresyonu durdurucu ve apoptozisi indükleyici etkisi ise büyüme faktörlerinin seviyesini azaltmasıyla açıklanmaktadır.⁴ Bu ucuz ve kolay bulunabilir ilaç 2 mg/kg (Dideral, Sanofi) dozunda günde 2-3 defaya bölünerek verilmektedir.^{16,18,19,21} Etkinliği arttırmak için tedricen 4 mg/kg/gün tedavi dozuna çıkılabileceği de bildirilmiştir. Bazı otörler ilk bir kaç dozu hastane ortamında vermeyi tercih etse de tedavinin tamamını ayaktan yapan yazarlar da mevcuttur. Tedaviye başlamadan önce pediatri konsültasyonu yapılması ve hastanın tam kan sayımı, sistemik tansiyonu, kalp atım hızı, elektrokardiyografi gibi tetkikleri ile değerlendirilmesi hem hastayı, hem de tedaviyi verecek olan hekimi korumak açısından gereklidir. Propranololün bildirilen etkinliği neredeyse %100'dür (Resim 3a, 3b, 3c, 3d, 3e, 3f).^{18,19,21} Fakat bu ilacın kortikosteroidlere üstünlüğü sadece etkinliği yönünden değil asıl olarak yan etkilerinin nadir görülmesi ve görece zararsız olması açısındandır. Özellikle tedavinin ilk aşamasında hospitalize edilmeyen olgularda bronkospazm, hipoglisemi, hipotansiyon, bradikardi, uykuya meğil gibi olası yan etkiler açısından uyanık olunması gerektiği konusunda aile uyarılmalıdır.²² En sık görülen yan etki olarak bronkospazm bildirilmiştir.^{18,19,21} Bu yan etkiler dışında gastroözofajial reflü, diyare, konstipasyon, soğuk ekstremiteler, epilepsi nöbetleri de görülebildiği rapor edilmiştir.²³⁻²⁵ Propranololün öğrenme ve hafıza için kritik nöral yolları etkileyerek çocuklarda nörokognitif sorunlara yol açabileceği savı da ortaya atılmıştır.²⁵ Lezyonda regresyon izlenmesinin durduğu aşamada ilacın kesilmesini önerenler mevcut olsa da, bu tedavinin en az 6 ay kadar kullanılması gerektiği ve erken kesilmesi durumunda rebound büyüme görülebileceği bildirilmiştir.^{23,24}

Pulsed dye laser tedavisi de özellikle yüzeysel kapiller hemanjiomlarda işe yarayan bir tedavi alternatifidir.^{4,15} Derin yerleşimli tümörlerde ise tedaviden alınacak yanıt önceden tahmin etmek pek mümkün olamamaktadır. Çocuklarda, özellikle bir yaşın altındaki bebeklerde 2 ile 4 haftada bir genel anestezi altında uygulanması gereken bu laser seanslarının hastadan hastaya ve lezyondan lezyona değişmekle beraber 2 ila 12 kez yinelenmesi gerekmektedir.⁴ Laser tedavisinin en sık görülen komplikasyonları kabuklanma, ciltte erozyon ile sonlanabilen vezikül oluşması ve geçici depigmentasyonlar olarak sıralanabilir.^{4,15} Herpes virüs aktivasyonu, yara enfeksiyonu, aşırı granülasyon dokusu veya pyojenik granülom gelişmesi çok daha nadir görülen laser tedavisine ait komplikasyonlar arasındadır.^{4,15}

Bu tedavilere cevap vermeyen sınırlı tümörlerde yoğun hemostaz sağlanarak cerrahi yapılabilir.^{1,2,25} Tedaviye yanıt vermeyen, özellikle derin yerleşimli olguların bir kısmının aslında kapiller hemanjiom değil lenfanjiom ve hemanjiomu taklit edebilen diğer lezyonlar olabileceği ve bunun da histopatolojik inceleme ile açığa çıkabileceği de akılda tutulmalıdır.

Göz Kapağının Edinsel Hemanjiomu

Edinsel hemanjiom orta yaşlı ve yaşlı erişkinlerde oldukça sık görülen bir durumdur. Bazı erişkinlerde özellikle gövdede olmak üzere yüzlerce edinsel hemanjiom bulunabilir. Bu lezyonların göz kapakları ve perioküler bölgeyi tutması ise nadirdir (Resim 4a, 4b). Lezyon boyutları zor görülebilen iğne ucu büyüklüğünden, 0,5-1,0 cm'e dek değişen çapta kubbe şeklinde kitlelere değişen farklı büyüklüklerde olabilir.¹ Genellikle cilt ile birlikte hareket eder ve travmaya bağlı kanama izlenebilir. Bu lezyonlar özellikle hamilelikte ortaya çıkıp, hızlı büyüme gösterebilirler.

Erken evrelerde edinsel hemanjiom dar lümenli birçok yeni kapillerler içerir ve konjenital kapiller hemanjiom ile histopatolojik olarak benzerlik gösterir. Tamamen olgunlaşmış bir lezyonda ise vasküler lümenler genişlemiştir ve endotel hücreleri düzleşmiş, stroma ödemli ve hyalinizedir. Bazı yazarlar edinsel hemanjiom ile pyojenik granülomun çok yakın lezyonlar olduğunu belirtir.

Sıklıkla küçük olduklarından ve malign dönüşüm potansiyelleri bulunmadığından çoğu lezyonu sadece izlemek yeterli olur. Nadiren kozmetik açıdan problem yaratan lezyonlarda total eksizyon yapılması gerekebilir.

Nevüs Flammeus (Porto Şarabı Hemanjiomu- Porto Şarabı Lekesi)

Porto şarabı lekesi göz kapakları ve perioküler bölgeyi etkileyebilen konjenital vasküler bir malformasyondur. Çocukluk çağının en sık vasküler malformasyonu olup yenidoğanlarda %0,3 oranında görülür.²⁶ İzole olgular görülebilmeye karşın çok sayıda olguda Sturge-Weber sendromu mevcuttur.^{1,26,27} Sturge-Weber sendromunun komponentleri yüzde Porto şarabı lekesi, ipsilateral epibulber telenjektaziler, konjenital glokom, diffüz koroid hemanjiomu, leptomeningeal hemanjiomatosis ve epilepsi nöbetlerinden ibarettir.²⁷ Bu nedenle bu leke ile doğan çocuklar mutlaka sistemik olarak araştırılmalıdır.

Bu konjenital lezyon klinik olarak kırmızı-mor arasında değişen tonlarda yüz bölgesini tuttuğunda trigeminal sinir trasesine uyan lokalizasyondadır (Resim 5a). Nadiren orta hattı geçer ve iki taraflı tutulumu neden olur (Resim 5b). Doğumda yüzeysel kabarıklık görülmezken zaman içinde tutulan ciltte kalınlaşma (%11) ve nodüler oluşumlar (%24) izlenebilir.²⁶ Kapiller cilt hemanjiomlarının aksine bu lezyonlar regrese olmaz. Özellikle üst göz kapağı bölgesinin tutulduğu durumlarda konjenital veya juvenil glokom görülme ihtimali daha fazladır.²⁷

Erken evrelerde dermiste minimal kapiller dilatasyon dışında histopatolojik olarak çok fazla anomali izlenmeyebilir.¹ İlerleyen yaşlarda ise yapılan histopatolojik incelemede dermiste endotel proliferasyonu içermeyen kapiller dilatasyon ve ektatik kan damarları çevresinde artmış kollajen dokusu saptanır.¹

Kozmetik görünümü düzeltmek için kapatıcı kozmetik ürünler kullanılabilir. Pulsed dye laser uygulaması özellikle 1 yaş altı olgularda oldukça başarılı olabilen bir tedavi yöntemidir.²⁸ Bu başarı hasta büyüdükçe ve ciltte kabalaşma başladıkça azalır.²⁸ Ayrıca laser tedavisiyle kombine olarak uygulanan topikal imikomodon (Aldara %5 Krem, Meda Pharma İlaç) lezyon rengindeki açılmaya yardımcı olduğu da bildirilmiştir.²⁹ Eşlik eden sekonder glokom, refraksiyon kusurları ve ambliopi tedavisi mutlaka uygulanmalıdır.

Göz Kapağı Varisi

Göz kapağı çok nadir görülen bir lezyon olup lenfanjiom ile ayırıcı tanısı sıklıkla histopatolojik olarak yapılabilir. Göz kapağı varisi küçük, basmakla solan, kist benzeri yapılar içeren bir lezyondan çok daha büyük, tortuosites artmış kanallar içeren büyük bir lezyona dek değişen bir görünümde olabilir (Resim 6a, 6b, 6c).¹ Yaygın tutulum elefantiazis benzeri bir görünüme neden olabilir.

Histopatolojik olarak varisler gerçek tümörler olmayıp adventisyasında fibröz değişiklikler gösteren kalın duvarlı venlerden oluşmuştur. Lümeninde eritrositler, dağınık mononükleer hücreler, fibrin pıhtıları ve bazen trombüsler izlenebilir.¹

Büyük ve kozmetik olarak soruna yol açan kitleler cerrahi olarak eksize edilebilir.

Kaynaklar

- Shields JA, Shields CL. Vascular tumors of the eyelid. In: Shields JA, Shields CL, eds. Eyelid, Conjunctival, and Orbital Tumor: An Atlas and Textbook. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins Co; 2008:132-57.
- Hernandez JA, Chia A, Quah BL, et al. Periocular capillary hemangioma: management practices in recent years. Clinical Ophthalmology. 2013;7:1227-32.
- Schwartz SR, Blei F, Ceisler E, et al. Risk factors for amblyopia in children with capillary hemangiomas of the eyelids and orbit. J AAPOS. 2006;10:262-8.
- Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions: proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas, April 7-9, 2005, Bethesda, Maryland, USA. Pediatr Dermatol. 2005;22:383-406.
- Lee KC, Bercovitch L. Update on infantile hemangiomas. Seminars in Perinatology. 2013;37:49-58.

6. Shields CL, Shields JA, Minzter R, et al. Cutaneous capillary hemangiomas of the eyelid, scalp, and digits in premature triplets. *Am J Ophthalmol.* 2000;129:528-31.
7. Haik BG, Karcioğlu ZA, Gordon RA, et al. Capillary hemangioma (infantile periocular hemangioma). *Surv Ophthalmol.* 1994;38:399-426.
8. North PE, Waner M, Mizeracki A, et al. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol.* 2001;137:559-70.
9. North PE, Waner M, Buckmiller L, et al. Vascular tumors of infancy and childhood: beyond capillary hemangioma. *Cardiovasc Pathol.* 2006;15:303-17.
10. Weiss AH, Kelly JP. Reappraisal of astigmatism induced by periocular capillary hemangioma and treatment with intralesional corticosteroid injection. *Ophthalmology.* 2008;115:390-7.
11. Arneja JS, Mulliken JB. Resection of amblyogenic periocular hemangiomas: indications and outcomes. *Plast Reconstr Surg.* 2010;125:274-81.
12. Fabian ID, Ben-Zion I, Samuel C, et al. Reduction in astigmatism using propranolol as first-line therapy for periocular capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol.* 2011;151:53-8.
13. Chim H, Gosain AK. Discussion: Oral prednisolone for infantile hemangioma: Efficacy and safety using a standardized treatment protocol. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128:753-4.
14. Jalil A, Maino A, Bhojwani R, et al. Clinical review of periorbital capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 2011;48:218-25.
15. Ni N, Wagner RS, Langer P, et al. New developments in the management of periocular capillary hemangioma in children. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2011;48:269-76.
16. Dubois J, Hershon L, Carmant L, et al. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr.* 1999;135:782-5.
17. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, et al. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Arch Dermatol.* 2002;138:881-4.
18. Schupp CJ, Kleber JB, Gunther P, et al. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: Dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:640-4.
19. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, et al. Propranolol for severe haemangioma of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358:2649-51.
20. Calvo M, Garcia-Millaín C, Villegas C, et al. Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid. *International Journal of Dermatology.* 2013;52:603-4.
21. Dalby TK, Lester-Smith D. Propranolol for the treatment of infantile haemangioma. *J Paediatr Child Health.* 2013;49:148-51.
22. Martin K, Bleib F, Chamlin SL, et al. Propranolol treatment of infantile hemangiomas: anticipatory guidance for parents and caretakers. *Pediatric Dermatology.* 2013;30:155-9.
23. Xiao Q, Li Q, Zhang B, et al. Propranolol therapy of infantile hemangiomas: efficacy, adverse effects, and recurrence. *Pediatr Surg Int.* 2013;29:575-81.
24. Mawn LA. Infantile hemangioma: treatment with surgery or steroids. *Am Orthopt J.* 2013;63:6-13.
25. Eivazi B, Werner JA. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;21:157-63.
26. Craig LM, Alster TS. Vascular Skin Lesions in Children: A Review of Laser Surgical and Medical Treatments. *Dermatol Surg.* 2013;39:1137-46.
27. Shields JA, Shields CL. The systemic hamartomas ("phakomatoses"). In: Mannis MJ, Macsai MS, Huntley AC, eds. *Eye and Skin Disease.* Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996:375-7.
28. Chapas A, Eickhorst K, Geronemus R. Efficacy of early treatment of facial port wine stains in newborns: a review of 49 cases. *Laser Surg Med.* 2007;7:563-8.
29. Chang CJ, Hsiao YC, Mihm MC Jr, et al. Pilot study examining the combined use of pulsed dye laser and topical imiquimod versus laser alone for treatment of port wine stain birthmarks. *Lasers Surg Med.* 2008;40:605-10.