บทฟื้นฟูวิชาการ • Review Article

Hemangiomas : ความรู้พื้นฐานและแนวทางการรักษาในปัจจุบัน

สุพจน์ ฉัตรทินกร
วิทยาลัยแพทยศาสตร์และการสาธารณสุข มหาวิทยาลัยอุบลราชธานี

Hemangiomas : The Basic Knowledge and Update Managements

Suphot Chattinnakorn
College of Medicine and Public Health, Ubon Ratchathani University

เนื้องอกหลอดเลือดชนิด hemangiomas เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็กทารก ส่วนใหญ่มักพบที่ผิวหนัง เนื้องอก hemangiomas จะมีลักษณะโตเร็วในช่วงก่อนอายุ 1 ปีและจะยุบลงได้เองในช่วงอายุ 1-5 ปี ความรู้ความเข้าใจเกี่ยวกับเนื้องอกชนิดนี้จะช่วยให้สามารถดูแลผู้ป่วยได้อย่างมีประสิทธิภาพและปลอดภัย บทฟื้นฟูวิชาการฉบับนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อรวบรวมความรู้เกี่ยวกับเนื้องอก hemangiomas ทั้งกลไกการเกิด อุบัติการณ์ อาการแสดง ลักษณะการดำเนินโรคและแนวทางการรักษาในปัจจุบัน เพื่อเป็นแนวทางให้ผู้สนใจนำไปใช้ในการดูแลผู้ป่วยต่อไป

Hemangiomas are the most common tumor of infancy and are more frequently seen in the skin. Infantile hemangiomas is characterized by rapid growth during infancy followed by spontaneous involution over 1 to 5 years. Basic knowledge of hemangiomas will be support the effective treatment. The purpose of this article is to review pathogenesis, incidence, clinical manifestations, natural history and treatment options for hemangiomas that will be useful for the clinicians.

Keywords : hemangiomas, vascular anomalies, Kasabach-Merrit syndrome, PHACES syndrome

ศรีนครินทร์เวชสาร 2558; 30 (5): 524-534. ♦ Srinagarind Med J 2015; 30 (5): 524-534

บทนำ

Hemangiomas เป็นเนื้องอกของหลอดเลือด ส่วนใหญ่มีอาการแสดงให้เห็นตั้งแต่ในวัยเด็ก ในอดีตไม่ได้มีการแยก hemangiomas ออกจาก vascular anomalies อื่นๆ เช่น vascular malformation ทำให้การแบ่งชนิดของ vascular anomalies ในอดีตนิยมแบ่งตามลักษณะภายนอกที่สังเกตเห็น เช่น strawberry hemangiomas หมายถึง vascular anomalies ที่มีลักษณะเป็นก้อนสีแดงอยู่ในเนื้อเยื่อชั้นตื้นๆ หรือ cavernous hemangiomas หมายถึง vascular anomalies ที่มีลักษณะเป็นก้อนสีม่วงหรือน้ำเงินอยู่ในเนื้อเยื่อชั้นลึก[1] ต่อมา Mulliken และ Glowacki[2] ได้ทำการแบ่ง vascular anomalies ออกเป็นกลุ่ม hemangiomas และ vascular malformation ตามลักษณะทางคลินิก ลักษณะทางพยาธิวิทยา และจากภาพถ่ายรังสี จึงเป็นพื้นฐานในการดูแลรักษาผู้ป่วยมาจนถึงปัจจุบัน

Incidence

Hemangiomas เป็นเนื้องอกชนิดที่พบบ่อยที่สุดในเด็ก พบได้ประมาณร้อยละ 4-10 ของเด็กก่อนอายุ 1 ปี[3,4] อุบัติการณ์จะเพิ่มมากขึ้นในเด็กที่มีน้ำหนักตัวแรกคลอดน้อยกว่าปกติ ทารกที่คลอดก่อนกำหนด โดยเฉพาะชาวยุโรป[5] เพศหญิงมีโอกาสเป็นมากกว่าเพศชายประมาณ 3:1[6] ส่วนใหญ่ของ hemangiomas มักเกิดเป็นรอยโรคเดี่ยวๆ มีประมาณร้อยละ 20 ที่อาจพบรอยโรคมากกว่า 1 ตำแหน่ง ซึ่งกรณีนี้อาจต้องส่งตรวจภาพถ่ายรังสีเพิ่มเติมเพื่อหาตำแหน่งของ hemangiomas ในอวัยวะภายในอื่นๆโดย ตำแหน่งที่พบ hemangiomas ได้บ่อยที่สุดนอกเหนือจากผิวหนังก็คือตับ และทางเดินหายใจ[5,7] hemangiomas ส่วนใหญ่เป็นโรคที่ไม่ถ่ายทอดทางพันธุกรรม มีผู้ป่วยเพียงร้อยละ 10 ที่พบว่ามีการถ่ายทอดของโรคทางพันธุกรรมแบบ autosomal dominant[1]

Etiology and Pathology

การศึกษาสาเหตุและกลไกการเกิด hemangiomas ในปัจจุบันจะเน้นไปที่การศึกษาในระดับจีนและโมเลกุล ทฤษฎีส่วนใหญ่ให้ความสำคัญกับกลไกของ angioblast origins, trophoblast origins และ mutations ของ cytokine แต่อย่างไรก็ตามในปัจจุบันก็ยังไม่มีทฤษฎีใดทฤษฎีหนึ่งที่สามารถอธิบายกลไกการเกิดและการเปลี่ยนแปลงของ hemangiomas ได้ทั้งหมด[8]

สำหรับลักษณะทางพยาธิวิทยาของ hemangiomas พบว่าในระยะเริ่มแรกจะมีลักษณะเป็นกลุ่มก้อนของ endothelial cell ที่รวมตัวกันเป็น cellular masses และยังไม่มีการสร้าง lumen หลังจากนั้นจะเริ่มมีการเปลี่ยนแปลงไปเป็นลักษณะของหลอดเลือดที่ชัดเจนขึ้น หลังระยะเวลา 6-10 เดือน endothelial cell จะแบ่งตัวน้อยลงร่วมกับเกิด apoptosis ของ endothelial cell และ stromal cell มากขึ้น และจะมีการสร้าง fibrofatty tissue เข้ามาแทนที่[8]

Clinical Manifestations

Hemangiomas ส่วนใหญ่เป็นกลุ่ม infantile hemangiomas คือไม่มีรอยโรคให้เห็นตั้งแต่แรกเกิด มีเพียงร้อยละ 48 ที่อาจมีลักษณะผิวหนังที่ผิดปกติแสดงให้เห็นก่อนเช่น เป็น erythematous patch หรือ telangiectasia[8] และจะเริ่มปรากฏชัดเป็นก้อนใหญ่ขึ้นในช่วงอายุก่อน 1 ปี โดยลักษณะรอยโรคที่ปรากฏจะขึ้นอยู่กับความลึกของก้อนและระยะของ hemangiomas กล่าวคือ หากก้อนอยู่ในเนื้อเยื่อชั้นตื้นๆ มักจะมีสีแดงสด เป็นก้อนนูน ขอบเขตชัดเจน ในขณะที่ก้อนที่อยู่ในเนื้อเยื่อชั้นลึกๆมักจะมีขอบเขตของก้อนไม่ชัดเจน และสีผิวหนังบริเวณก้อนมักเป็นสีม่วงหรือน้ำเงิน[9](รูปที่ 1) แต่โดยส่วนใหญ่ hemangiomas ที่พบมักมีทั้งส่วนที่อยู่ในเนื้อเยื่อชั้นตื้นไปจนถึงชั้นลึก สำหรับระยะของ hemangiomas สามารถแบ่งได้เป็น 3 ระยะดังนี้

•Proliferating Phase

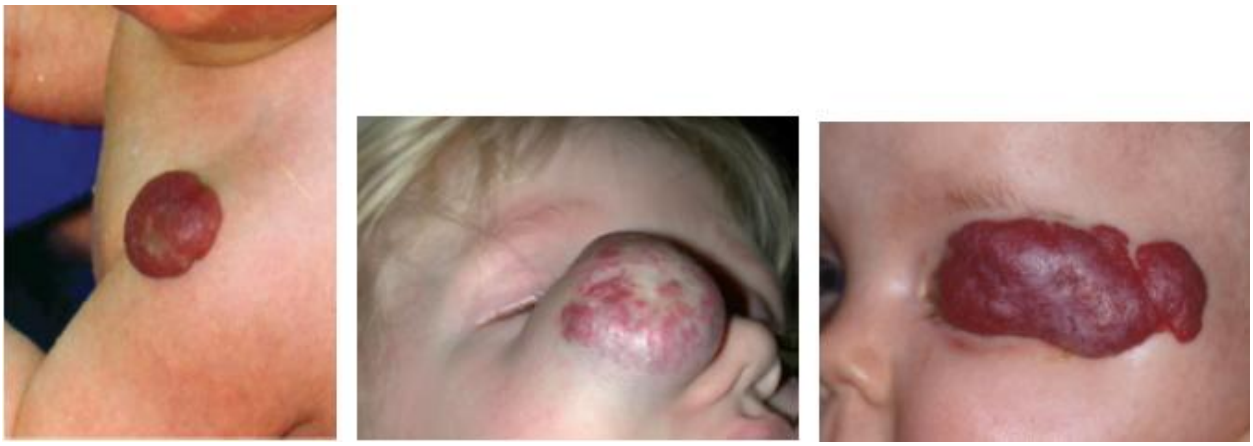
Hemangiomas ส่วนใหญ่จะพบหลังคลอดมาแล้ว อายุเฉลี่ยที่ hemangiomas จะเริ่มเข้าสู่ proliferating phase คือประมาณ 2 สัปดาห์[9] ในระยะนี้เนื้องอกจะโตขึ้นอย่างรวดเร็วโดยเฉพาะช่วงอายุ 3-6 เดือนและมักจะมีขนาดใหญ่เต็มที่ในช่วงอายุ 6-12 เดือน

•Involuting Phase

ลักษณะสำคัญของระยะนี้คือ hemangiomas จะเริ่มชะลอการโตซึ่งจะเกิดขึ้นช่วงที่ทารกอายุประมาณ 1 ปี จากนั้นจะเข้าสู่ระยะ involuted phase ซึ่งก้อนจะมีขนาดเล็กลงและฝ่อลงเรื่อยๆ

•Involuted Phase

ระยะนี้ก้อน hemangiomas จะยุบลงเรื่อยๆ มีรายงานว่าโดยเฉลี่ยเนื้องอก hemangiomas จะมีขนาดเล็กลงประมาณร้อยละ 50 เมื่ออายุ 5 ปี และขนาดเล็กลงประมาณร้อยละ 70 เมื่ออายุประมาณ 7 ปี[10] และก้อนจะเล็กลงต่อเนื่องจนกระทั่งอายุประมาณ 12 ปี[11] ลักษณะการเปลี่ยนแปลงที่เริ่มเกิดขึ้นในระยะ involuted phase นี้ประกอบด้วย สีของเนื้องอกจะจางลง ขนาดก้อนจะเล็กลงและนิ่มขึ้น ผิวหนังบริเวณก้อนจะฝ่อลง ประมาณร้อยละ 50 ของ hemangiomas จะหายได้โดยไม่ทิ้งรอยแผลเป็นเอาไว้ และหากตรวจสอบทางพยาธิวิทยาจะพบว่า perivascular และ intralobular space จะถูกแทนที่ด้วย fibrofatty tissue[1] รอยโรคที่มีโอกาสหลงเหลืออยู่มากที่สุดหลังสิ้นสุดระยะ involuted phase คือ telangiectasias, fibrofatty tissue และ atrophic scar (รูปที่ 2)



รูปที่ 1 ตัวอย่างของ hemangiomas แบบต่างๆ รูปซ้ายเป็น superficial nodular hemangioma ที่หัวไหล่ รูปกลางเป็น deep nodular hemangioma บริเวณแก้ม รูปขวาเป็น plaque-like hemangioma ที่เปลือกตาบน (อ้างอิงจาก Bauland และคณะ 2011) [9]

จากการศึกษาพบว่ารอยโรคที่เป็น superficial hemangiomas จะมีโอกาสทิ้งรอยแผลเป็นไว้หลังสิ้นสุดระยะ involuted phase ถึงร้อยละ 74 ในขณะที่กลุ่ม deep hemangiomas จะมีโอกาสเกิดรอยแผลเป็นประมาณร้อยละ 25 นอกจากนี้ hemangiomas ที่มีภาวะแทรกซ้อนเช่น ulceration หรือ bleeding จะเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดแผลเป็นถึงร้อยละ 97 เลยทีเดียว[9]

การที่ hemangiomas มีลักษณะการโตและการยุบที่เป็นแบบแผนเช่นนี้ จึงสามารถใช้เป็นลักษณะสำคัญในการแยกโรคออกจากก้อนที่เกิดจาก vascular malformation ซึ่งเป็นกลุ่มหลอดเลือดที่เจริญขึ้นมาอย่างผิดปกติ สามารถสังเกตเห็นรอยโรคได้ตั้งแต่แรกเกิดและรอยโรคจะไม่ยุบหายไปเหมือน hemangiomas แต่จะโตขึ้นตามขนาดตัวของผู้ป่วย[8]

นอกจากกลุ่ม infantile hemangiomas แล้ว ยังมีผู้ป่วย hemangiomas อีกกลุ่มที่พบรอยโรคได้ตั้งแต่แรกเกิด ได้แก่ ผู้ป่วยที่เป็น congenital hemangiomas ซึ่งยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนเกี่ยวกับอุบัติการณ์และกลไกการเกิด[5]congenital hemangiomas แบ่งได้เป็น 2 ชนิดคือ rapidly involuting congenital hemangiomas และ noninvoluting congenital hemangiomas ทั้งสองชนิดจะมีลักษณะที่เหมือนกันคือ พบได้ ตั้งแต่แรกเกิด และมีลักษณะโตเต็มที่ตั้งแต่แรก ส่วนใหญ่มักพบบริเวณศีรษะ ลำคอและขา ลักษณะทางรังสีวิทยาของรอยโรคทั้งสองจะเหมือนกัน สำหรับความแตกต่างระหว่าง congenital hemangiomas ทั้งสองชนิดคือ rapidly involuting congenital hemangiomas มักจะพบในเนื้อเยื่อชั้นลึก ผิวหนัง บริเวณก้อนมักจะมีสีน้ำเงินคล้ำหรือสีม่วง อาจพบ central telangiectasia หรือ hypopigmented halo ได้ และก้อนเนื้องอกจะเริ่มมีขนาดเล็กลงอย่างรวดเร็วภายในระยะเวลาไม่กี่สัปดาห์หลังคลอด และมักจะยุบหมดภายในอายุ 6-14 เดือน ในขณะที่ noninvoluting congenital hemangioma มักพบเป็นก้อนสีแดงสด ขอบเขตชัดเจน อาจพบ central telangiectasia และ hypopigmentation rim ได้ และจะไม่มีการเล็กลงเหมือนใน rapidly involuting congenital hemangiomas ทำให้อาจสับสนกับ vascular malformation ได้ หากการวินิจฉัยโรคไม่สามารถทำได้โดยอาศัยเพียงการซักประวัติและการตรวจร่างกาย อาจจำเป็นต้องส่งตรวจภาพถ่ายรังสีหรือ ส่งตรวจทางพยาธิวิทยาต่อไป[1]

รูปที่ 2 Hemangioma ที่ผ่านระยะ involuted phase มาแล้วจะมีลักษณะฝ่อลง และถูกแทนที่ด้วย fibrofatty tissue (อ้างอิงจาก Bauland และคณะ 2011) [9]

Diagnosis and Investigations

การวินิจฉัยความผิดปกติในกลุ่ม vascular anomalies ไม่ว่าจะเป็น hemangiomas หรือ vascular malformation สามารถทำได้โดยอาศัยข้อมูลจากการซักประวัติ และการตรวจร่างกาย เนื่องจาก hemangiomas ส่วนใหญ่มักเป็นกลุ่ม infantile hemangiomas ซึ่งจะปรากฏรอยโรคหลังคลอดแล้วประมาณ 3-4 สัปดาห์ และมีลักษณะการโตและการยุบของก้อนในแต่ละช่วงอายุอย่างชัดเจน ในขณะที่ vascular malformation เป็นหลอดเลือดที่พัฒนามาอย่างผิดปกติ พบได้ตั้งแต่แรกเกิดและมีขนาดโตตามวัยของผู้ป่วยโดยไม่มีการยุบเล็กลง ในกรณีที่ไม่สามารถวินิจฉัยได้ด้วยข้อมูลจากการซักประวัติและการตรวจร่างกาย อาจส่งตรวจภาพถ่ายรังสีเพื่อให้ได้ข้อมูลเพิ่มเติม

Plain film เป็นการส่งตรวจที่ง่ายที่สุด แต่มักได้ข้อมูลไม่เพียงพอในการวินิจฉัยแยกโรค เนื่องจากจะเห็นเพียงลักษณะของ soft tissue mass ที่ไม่สามารถแยกได้ว่าเป็น vascular anomalies ชนิดใด ดังนั้นการส่งตรวจภาพถ่ายรังสีที่ถือเป็น first line ในปัจจุบันก็คือการตรวจ Doppler ultrasonography เนื่องจากเป็นการตรวจที่ทำได้ง่าย ราคาไม่แพง มีความเสี่ยงต่อผู้ป่วยน้อย สามารถแยกก้อนที่เกิดจากหลอดเลือดที่ผิดปกติจากก้อนชนิดอื่นๆได้ แต่ข้อจำกัดคือ อาจจำเป็นต้องให้รังสีแพทย์เป็นผู้ทำการตรวจ ส่วนการทำ computed tomographic scan สามารถให้ภาพถ่ายรังสีที่บอกรายละเอียดของก้อนเนื้องอกได้ดีกว่า Doppler ultrasonography ทั้งในแง่ของขนาด ความลึก หรือความสัมพันธ์กับอวัยวะข้างเคียง โดยในระยะ proliferating phase จะพบลักษณะ homogenous mass with enhancement หลังจากได้รับ intravenous contrast ส่วนในระยะ involuted phase จะพบลักษณะ heterogenous mass with decreased enhancement เนื่องจากก้อนเนื้องอกถูกแทนที่ด้วย fibrofatty tissue สำหรับ magnetic resonance imaging ถือเป็นการตรวจภาพถ่ายรังสีที่ดีที่สุดในการวินิจฉัย hemangiomas

เนื่องจากให้รายละเอียดของเนื้อเยื่อได้ชัดเจนที่สุด โดยในระยะ proliferating phase จะมีลักษณะเป็น lobulated soft tissue mass สามารถแยกจากกล้ามเนื้อโดยรอบได้อย่างชัดเจน เมื่อเข้าสู่ระยะ involuted phase จะมีลักษณะเป็น high intensity foci เนื่องจาก fibrofatty tissue ที่เข้ามาแทนที่[12,13] ในบางกรณีหากการตรวจภาพถ่ายรังสียังไม่สามารถให้การวินิจฉัยได้ อาจต้องส่งตัวอย่างชิ้นเนื้อเพื่อตรวจทางพยาธิวิทยา โดยส่วนใหญ่มักใช้กรณีที่สงสัยว่าเป็นเนื้องอกชนิดอื่นเช่น fibrosarcoma, Kaposiform hemangioendothelioma หรือ embryonic rhabdomyosarcoma[1]

Complications

ร้อยละ 80-90 ของ hemangiomas สามารถยุบหายไปได้โดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน มีเพียงส่วนน้อยที่อาจเกิดปัญหาโดยภาวะแทรกซ้อนที่พบบ่อยที่สุดได้แก่ ulceration พบได้ประมาณร้อยละ 5 ซึ่งเป็นสาเหตุให้ผู้ป่วยเกิดอาการเจ็บ ทำให้เลือดออก เกิดการติดเชื้อและเกิดแผลเป็นตามมา[3,14,15] ulceration มักเกิดขึ้นจากมีการ necrosis ของก้อน โดยเฉพาะในระยะ proliferating phase ซึ่งก้อนมีลักษณะโตเร็ว ตำแหน่งของ hemangiomas ที่มักเกิด ulceration ได้บ่อยได้แก่บริเวณ anogenital region เนื่องจากเป็นตำแหน่งที่มีการเสียดสีได้ง่ายและมีความชื้นมาก ซึ่งผลที่ตามมาหลังเกิด ulceration มักทำให้ผู้ป่วยปัสสาวะและอุจจาระลำบาก ตำแหน่งของ hemangiomas ยังเพิ่มความเสี่ยงในการเกิดภาวะแทรกซ้อนบางอย่างได้เช่น ก้อนที่อยู่บริเวณเปลือกตาหรือรอบดวงตา อาจทำให้เกิด astigmatism, strabismus หรือ amblyopia ได้[16] ก้อนที่อยู่บริเวณใบหูมักทำให้เกิดการผิดรูปของใบหูและอาจเกิดการปิดกั้นรูหูทำให้มีภาวะ conductive hearing loss ได้ ก้อนที่อยู่บริเวณคางหรือลำคออาจพบร่วมกับ hemangiomas ในทางเดินหายใจได้ซึ่งมีความเสี่ยงในการเกิด airway obstruction[5] สำหรับ visceral hemangiomas ที่มีขนาดใหญ่เช่น liver hemangiomas อาจทำให้เกิด high-output cardiac failure และ anemia ซึ่งเพิ่มความเสี่ยงในการเสียชีวิต นอกจากตับซึ่งเป็นตำแหน่งที่พบ visceral hemangiomas ได้บ่อยที่สุดแล้ว ยังอาจพบ visceral hemangiomas ได้ที่สมอง ทางเดินอาหาร และปอดอีกด้วย[17]

Kasabach-Merrit syndrome เป็นภาวะเลือดออกผิดปกติอันเนื่องมาจากมีการทำลาย platelet และเกิดภาวะ thrombocytopenia ในอดีตพบว่าเกิดขึ้นสัมพันธ์กับ large hemangiomas แต่จากการศึกษาในภายหลังพบว่า Kasabach-Merrit syndrome มักพบในผู้ป่วย Kaposiform hemangioendotheliomas และ tufted angioma มากกว่าที่จะพบในผู้ป่วย hemangiomas[18] ในบางครั้ง hemangiomas อาจพบร่วมกับความผิดปกติของอวัยวะระบบอื่นเช่น PHACES syndrome (posterior fossa malformations, hemangiomas of the cervicofacial region, arterial anomalies, cardiac anomalies, eye abnormalities, sternal defect) LUMBAR syndrome (lower body infantile hemangiomas, urogenital anomalies, myelopathy, bony deformities, anorectal malformations and arterial anomalies, renal anomalies) PELVIS syndrome (perineal hemangiomas, external genitalia malformations, lipomyelomeningocele, vesicorenal abnormalities, imperforate anus, skin tag) และ SACRAL syndrome (spinal dysraphism, anogenital anomalies, cutaneous anomalies, renal and urologic anomalies, associated with angioma of lumbosacral localization)[19] นอกจากนี้ทารกที่มี large หรือ segmental infantile hemangiomas บริเวณ lumbosacral area ยังมีความเสี่ยงที่จะพบ tethered spinal cord และ intraspinal hemangiomas เพิ่มขึ้นอีกด้วยจึงควรส่งด้วย MRI spine เพิ่มเติมในผู้ป่วยดังกล่าว[5]

Treatments

การรักษาผู้ป่วย hemangiomas ต้องอาศัยข้อมูลจากตำแหน่งของรอยโรค ขนาด ความลึก ภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น และผลกระทบต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วยมาใช้ในการพิจารณาว่าจำเป็นต้องให้การรักษาหรือไม่เนื่องจาก hemangiomas ส่วนใหญ่สามารถยุบหายได้หมด เมื่อเวลาผ่านไปโดยไม่มีภาวะแทรกซ้อน ในกรณีที่จำเป็นต้องให้การรักษาเป้าหมายในการรักษาประกอบด้วย เพื่อป้องกันและรักษาภาวะแทรกซ้อนที่เกิดขึ้น เพื่อป้องกันผลกระทบของ hemangiomas ต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วยและผู้ปกครอง และหลีกเลี่ยงการรักษาที่อาจก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนหรือผลข้างเคียงจากการรักษา ซึ่งอาจทำให้เกิดอันตรายแก่ผู้ป่วย โดยเฉพาะ hemangiomas ที่มีแนวโน้มจะยุบหายเองได้โดยไม่ต้องให้การรักษาใดๆ[20] อย่างไรก็ตามแพทย์ควรนัดติดตามอาการผู้ป่วยเป็นระยะเพื่อติดตามภาวะแทรกซ้อนซึ่งอาจจะเกิดขึ้นได้และให้คำแนะนำแก่ผู้ปกครองของผู้ป่วย ถึงแม้ผู้ป่วยจะไม่จำเป็นต้องได้รับการรักษาก็ตาม

• Corticosteroids Therapy

มีการค้นพบตั้งแต่ปี ค.ศ. 1960 ว่า corticosteroid สามารถกระตุ้นการยุบตัวของ proliferating infantile hemangiomas ได้[21] ทำให้ corticosteroid เป็น first line drug ในการรักษา life threatening hemangiomas มาเป็นเวลากว่า 40 ปี[6] โดยก้อนเนื้องอกมักจะหยุดโตและยุบลงภายในระยะ

เวลาไม่กี่สัปดาห์หลังได้รับยา[1] ยาที่ใช้มี 2 รูปแบบคือ systemic oral prednisolone และ intralesional corticosteroid สำหรับ systemic oral prednisolone นิยมให้ใน hemangiomas ที่มีขนาดใหญ่โดยเฉพาะกรณีที่อยู่ในตำแหน่งรอบๆ ดวงตา ขนาดยาที่ใช้คือ 2-3 mg/kg/day[22,23] หลังจากให้ยาเป็นเวลาอย่างน้อย 4 สัปดาห์จึงเริ่มลดขนาดยาลงทุกๆ 2-4 สัปดาห์จนกระทั่งหยุดยาหลังผู้ป่วยอายุครบ 10 เดือน[24] สำหรับ intralesional corticosteroid นิยมใช้รักษา small localized nonperiorbital hemangiomas ยาที่นิยมใช้ได้แก่ intralesional triamcinolone acetonide ขนาด 3-4 mg/kg และเว้นระยะห่างการฉีดแต่ละครั้งประมาณ 4-6 สัปดาห์[23,25]

ผลการศึกษาตั้งแต่อดีตจนถึงปัจจุบันพบว่าการใช้ steroid therapy ในผู้ป่วย infantile hemangiomas ให้ผลการรักษาที่ดีประมาณร้อยละ 30-53 ให้ผลการรักษาไม่ชัดเจนประมาณร้อยละ 35-40 ส่วนที่เหลือนั้นพบว่า hemangiomas ยังโตต่อเนื่องถึงแม้จะได้รับยาก็ตาม[22,26] การศึกษา meta-analysis พบว่าร้อยละ 14-37 ของผู้ป่วยที่ได้รับการรักษาด้วย steroid มีการกลับมาโตขึ้นใหม่ของ hemangiomas ในช่วงที่มีการปรับลดขนาดยา[22] สำหรับการรักษาด้วย intralesional corticosteroid พบว่าร้อยละ 35-90 ให้ผลการรักษาที่ดี[27] (รูปที่ 3)

ผลข้างเคียงของการใช้ systemic corticosteroid ประกอบด้วย cushingoid facies (รูปที่ 4) weight gain, hypertension, cataracts, glucose intolerance และ adrenal suppression ส่วน growth retardation มักพบได้หากได้รับยาก่อนอายุ 3 เดือนและได้รับยาต่อเนื่องเป็นระยะเวลาอย่างน้อย 6 เดือน ซึ่งเป็นผลจากมีการผลิต somatomedin และ collagen ที่ลดลง อย่างไรก็ตามพบว่าหลังจากหยุดยาแล้วอัตราการเจริญเติบโตของผู้ป่วยจะกลับมาเป็นปกติได้[23,26] ในขณะที่การใช้ intralesional corticosteroid พบว่ามีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า systemic corticosteroid[23,28] แต่มีรายงานถึงการเกิด central retinal artery occlusion ตามหลังการฉีด steroid บริเวณ periorbital infantile hemangiomas[29]

•Beta-Blocker Therapy

Propranolol เป็นยาที่นิยมใช้ในการรักษา problematic proliferating infantile hemangiomas ในปัจจุบัน[30,31] บางการศึกษาแนะนำให้ใช้เป็น first line drug เนื่องจากประสิทธิภาพการรักษาที่ดีและผลข้างเคียงที่น้อย[32] กลไกการออกฤทธิ์ยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน แต่มีรายงานว่าเกิดจากการยับยั้งการทำงานของ angiogenic growth factors[33,34] ลดการทำงานของ matrix metalloprotinases[34] และกระตุ้นการเกิด apoptosis[35] ขนาดยาที่ใช้ประมาณ 2-3 mg/kg/day แบ่งให้ 2-3 ครั้ง[36,37] เป็นระยะเวลาอย่างน้อยประมาณ 7-8 เดือนและค่อยๆ ลดขนาดยาลงจนหยุดยาโดยใช้เวลาอย่างน้อย 2 สัปดาห์ เพื่อป้องกันการกลับมาโตใหม่ของก้อน[32]โดยผู้ป่วยควรนอนโรงพยาบาลระหว่างเริ่มให้ยาเพื่อติดตามผลของยาต่อระบบหัวใจและหลอดเลือด[37] ผลการรักษา proliferating infantile hemangiomas ด้วย propranolol พบว่ามีการยับยั้งการโตของก้อนภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมงหลังได้รับยาในผู้ป่วยร้อยละ 74 ส่วนผู้ป่วยอีกร้อยละ 26 พบการเปลี่ยนแปลงภายใน 2 สัปดาห์ โดยลักษณะที่เริ่มเปลี่ยนแปลง คือ ก้อนจะนิ่มลง สีเปลี่ยนจากแดงสดเป็นสีม่วงหรือน้ำเงิน (รูปที่ 5) โอกาสกลับมาเป็นซ้ำหลังหยุดยามีประมาณร้อยละ 25 ความเสี่ยงในการกลับมาเป็นซ้ำจะสูงขึ้นในผู้ป่วยที่เป็น deep infantile hemangiomas[5] การศึกษา meta-analysis เปรียบเทียบระหว่างประสิทธิภาพของยา propranolol และ corticosteroid ในการรักษา infantile hemangiomas พบว่า corticosteroid มี response rate ประมาณร้อยละ 69 ในขณะที่ propranolol มี response rate ประมาณร้อยละ 97 ($p < 0.001$) สำหรับภาวะแทรกซ้อนพบว่ากลุ่ม corticosteroid

รูปที่ 3 ผู้ป่วยที่ได้รับการรักษา infantile hemangioma ที่จมูกด้วยวิธี intralesional corticosteroid รูปซ้ายตอนอายุ 3 เดือน รูปกลางอายุ 5 เดือน รูปขวาอายุ12 เดือน (อ้างอิงจาก Couto และ Greene, 2014)[25]

รูปที่ 4 Cushingoid appearance หลังจากการรักษาด้วย oral prednisolone รูปซ้ายผู้ป่วยอายุ 3 สัปดาห์ก่อนให้การรักษา รูปกลางตอนอายุ 3 เดือนผู้ป่วยมีลักษณะ cushingoid features หลังให้ prednisolone เป็นเวลา 2 เดือน รูปขวาลักษณะ cushingoid features ลดน้อยลงหลังหยุดยา prednisolone (อ้างอิงจาก Greene และ Couto, 2011)[24]

พบได้ ประมาณร้อยละ 23 และ propranolol พบได้ประมาณร้อยละ 9.6[38]

สำหรับยา acebutolol ขนาดยาที่ใช้ในการรักษา infantile hemangiomas คือ 8-10 mg/kg/day โดยมักเริ่มตอบสนองหลังการรักษาประมาณ 1 เดือน[39,40] แต่ยังไม่มีรายงานถึงระยะเวลาที่ควรให้ยาอย่างชัดเจน

ผลข้างเคียงของ propranolol ประกอบด้วย bradycardia, hypotension และ hypoglycemia[41] จึงต้องระวังผลข้างเคียงมากขึ้นในการให้ยาผู้ป่วยที่มีระดับความดันโลหิตปกติหรือต่ำอยู่แล้ว

•Interferon Therapy

ในอดีต interferon ถูกนำมาใช้เป็น second line drug ในการรักษาผู้ป่วย steroid resistant infantile hemangiomas[42] หรือผู้ป่วยที่ต้องการหลีกเลี่ยงผลข้างเคียงจาก steroid หรือมีข้อห้ามในการใช้ steroid เป็นระยะเวลานานๆ[1] โดยที่ใช้ อยู่มี 2 ชนิดคือ interferon α-2a และ interferon α-2b นำมาใช้เป็นรูปแบบ subcutaneous injection ขนาดยา 1-3 million IU/m^2 ของพื้นที่ผิวร่างกาย เป็นระยะเวลาประมาณ 2-12 เดือน มีรายงานผลการตอบสนองต่อยาประมาณร้อยละ 90 ของผู้ป่วย steroid resistant infantile hemangiomas[43,44] แต่การตอบสนองจะช้ากว่าการใช้ steroid therapy[42] และการหยุดยาเร็วเกินไปอาจส่งผลให้ hemangiomas กลับมาโตใหม่ได้

รูปที่ 5 ผู้ป่วย infantile hemangiomas อายุ 4 เดือนที่ได้รับการรักษาด้วย propranolol เป็นระยะเวลาประมาณ 14 เดือน (รูปซ้ายคือก่อนเริ่มให้ยา และรูปขวาเป็นหลังให้ยา) (อ้างอิงจาก Szychta และคณะ 2014)[32]

ผลข้างเคียงของการใช้ interferon ประกอบด้วย fever, flu-like syndrome, rash, gastrointestinal symptoms, transient neutropenia, elevated liver enzymes[42] ส่วนผลข้างเคียงที่รุนแรง ได้แก่ neurotoxicity ซึ่งมักส่งผลกระทบต่อ cortical function มากกว่า motor function[42] โดยส่วนใหญ่ผลข้างเคียงดังกล่าวจะหายไปเมื่อหยุดยา ยกเว้นภาวะ spastic diplegia ซึ่งพบได้ประมาณร้อยละ 20[45] และมีรายงานว่าอาจจะไม่หายไปหลังหยุดยาแล้วก็ตาม[46] ผลข้างเคียงจากการใช้ interferon therapy มักสัมพันธ์กับระยะเวลาการใช้ยามากกว่าปริมาณยาที่ใช้ในแต่ละครั้ง ดังนั้นแพทย์ควรติดตามอาการของผู้ป่วยอย่างใกล้ชิดร่วมกับตรวจเลือด และการทำงานของตับเป็นระยะเพื่อระวังการเกิดผลข้างเคียงดังกล่าว นอกจากนี้ยังมีการนำ topical imiquimod มาใช้รักษา proliferating infantile hemangioma โดยพบว่าสามารถกระตุ้นการสร้าง interferon α ได้[47,48]

เนื่องจากผลข้างเคียงที่ค่อนข้างรุนแรงร่วมกับการค้นพบยา vincristine ที่มีประสิทธิภาพในการรักษาที่ดีกว่า ทำให้ในปัจจุบัน interferon มักจะถูกเลือกใช้เป็นอันดับสุดท้ายในการรักษา infantile hemangiomas

•Vincristine Therapy

Vincristine เป็นสารประกอบกลุ่ม vinca alkaloids มีบทบาทในการยับยั้งกระบวนการ mitosis[49] มีการนำมาใช้ในการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทั้งเด็กและผู้ใหญ่ และเริ่มมีการใช้ในการรักษาผู้ป่วย life threatening steroid resistant infantile hemangiomas ในปัจจุบัน ขนาดยาที่ใช้คือ 0.05 mg/m^2 สำหรับทารกที่น้ำหนักตัวน้อยกว่า 10 kg และขนาด 0.75-1.5 mg/m^2 สำหรับทารกที่น้ำหนักตัวมากกว่า 10 kg โดยให้ทาง central venous line สัปดาห์ละ 1 ครั้งเป็นจำนวนทั้งหมด 3-4 ครั้ง ระยะห่างครั้งละประมาณ 1-3 สัปดาห์[6] มีรายงานว่ายา vincristine ให้ผลการรักษาที่ดีใน vascular tumors อื่นๆ อีกด้วยเช่น Kaposiform hemangioendothelioma และ angiosarcoma[50]

ผลข้างเคียงของการใช้ยา vincristine ประกอบด้วย neurotoxicity, irritability, loss of deep tendon reflexes, constipation, abdominal pain, paralytic ileus, cranial nerve palsies และ bone pain สำหรับ neurotoxicity มักพบในผู้ใหญ่มากกว่าในเด็ก ส่วนผลข้างเคียงอื่นๆ ที่อาจพบได้แก่ alopecia, rash ก็มีรายงานเช่นกัน[6] แพทย์จึงควรตรวจร่างกายทางระบบประสาทของผู้ป่วยเป็นระยะหลังการใช้ยา

•Intralesional Bleomycin Injection Therapy

Bleomycin เป็น cytotoxic antitumor antibiotic ซึ่งจะกระตุ้นกระบวนการทำลาย DNA และมีผลด้าน sclerosing effect ต่อ vascular endothelium[51] ขนาดยาที่ใช้ประมาณ 0.3-0.6 mg/kg ฉีดผ่านบริเวณผิวหนังที่ปกติเข้าไปยังก้อนเนื้องอก โดยระยะห่างในการฉีดแต่ละครั้งประมาณ 3 สัปดาห์ จนกระทั่งก้อนยุบลง ซึ่งผลการศึกษาพบว่าผู้ป่วยประมาณร้อยละ 73 มีขนาดของ hemangiomas ที่ลดลงถึง ร้อยละ 75 หลังได้รับการฉีด intralesional bleomycin โดยจำนวนครั้งที่ฉีดเฉลี่ยอยู่ที่ 5 ครั้ง[52] ในขณะที่ภาวะแทรกซ้อนส่วนใหญ่ที่อาจเกิดขึ้นได้เป็นภาวะแทรกซ้อนบริเวณผิวหนังเช่น hyperpigmentation หรือ hypopigmen-tation และ scar formation ส่วนภาวะ pulmonary fibrosis นั้น มีรายงานว่าเกิดขึ้นได้ในกรณีที่ใช้ยาปริมาณมาก ทั้งนี้ยังต้องรอผลการศึกษาในอนาคตเพื่อกำหนดขนาดยาสูงสุดที่สามารถใช้ได้โดยไม่ก่อให้เกิดภาวะ pulmonary fibrosis[51]

•Laser Therapy

ประสิทธิภาพของ laser therapy ในการรักษา hemangiomas ขึ้นอยู่กับความสามารถในการดูดซับรังสีและระดับความลึกของก้อนรังสีที่มีความยาวคลื่นมากจะมีความสามารถในการทะลุผ่านเนื้อเยื่อชั้นลึกได้ดี ทำให้ได้ผลดีในการรักษา hemangiomas ทั้งที่อยู่ในเนื้อเยื่อชั้นตื้นและชั้นลึก โดย oxyhemoglobin จะดูดซับรังสีได้ดีที่สุดที่ความยาวคลื่น 577 nm

Argon laser เป็น laser ชนิดแรกที่นำมาใช้รักษาผู้ป่วย infantile hemangiomas มีความยาวคลื่นประมาณ 480-521 nm สามารถผ่านเนื้อเยื่อได้ลึกประมาณ 2 mm เนื่องจากความสามารถในการทะลุผ่านเนื้อเยื่อที่ต่ำทำให้ปัจจุบันไม่เป็นที่นิยมใช้[53] neodymium : yttrium-aluminium-garnet laser (Nd:YAG) มีความยาวคลื่น 1,064 nm สามารถผ่านเนื้อเยื่อได้ประมาณ 8 mm แต่มีคุณสมบัติทำลายเนื้อเยื่อบริเวณข้างเคียงด้วย ทำให้เกิดผลข้างเคียงคือ สีผิวหนังเปลี่ยนแปลงไปหรือเกิดเป็นแผลเป็นได้[54] flashlamp pulsed dye laser มีความยาวคลื่น 585 nm เป็น laser ที่ค่อนข้างมีความจำเพาะกับ vascular tissue แต่ข้อเสียคือสามารถผ่านเนื้อเยื่อได้ลึกเพียง 1 mm[55] จึงมักใช้ในการรักษา telangiectasias ที่หลงเหลือหลังผ่าน involuted phase แล้ว นอกจากนี้ยังมีรายงานถึงการใช้ Nd:YAG ร่วมกับ pulsed dye laser ในการรักษา hemangiomas ที่มีทั้ง superficial และ deep components ซึ่งพบว่าให้ผลการรักษาที่ดี (รูปที่ 6) แม้ว่าการใช้ laser ในการรักษา hemangiomas ในปัจจุบันจะยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจน แต่การรักษาดังกล่าวจะเกิดผลดีในกรณีที่เริ่มใช้รักษาตั้งแต่ระยะแรกที่ hemangiomas ยังไม่โตมาก หรือใช้ในการรักษาความผิดปกติของผิวหนังที่หลงเหลือหลังการยุบตัวของ hemangiomas[1,56]

ผลข้างเคียงจากการใช้ laser therapy ได้แก่การเกิด ulceration และบางครั้งอาจทำให้เกิด hypopigmentation ของผิวหนังบริเวณที่ได้รับการรักษาก็ได้[10]

รูปที่ 6 ผู้ป่วย infantile hemangiomas ที่มีทั้ง superficial และ deep component รูปซ้ายคือก่อนให้การรักษา รูปกลางคือหลังได้รับการรักษาด้วย Nd:YAG 1ครั้ง พบว่าขนาดของเนื้องอกเล็กลงอย่างมาก รูปขวาคือหลังจากได้รับการรักษาด้วย Nd:YAG จำนวน 4 ครั้ง และ pulsed dye laser จำนวน 2 ครั้ง ตามด้วยการผ่าตัด partial excision (อ้างอิงจาก Burns และ Navarro, 2009)[56]

•Surgical Therapy

การรักษาด้วยการผ่าตัดพิจารณาทำได้ 2 กรณี กรณีแรกคือ problematic infantile hemangiomas เช่นมี ulceration, bleeding, airway obstruction, hemodynamic instability หรือมีผลด้าน functional complication เช่น amblyopia, conductive hearing loss หรือมีผลกระทบต่อจิตใจผู้ป่วยทำให้ผู้ป่วยไม่กล้าเข้าสังคม และก้อนนั้นๆ ไม่ตอบสนองต่อ medical treatments[5,57] อีกกรณีเป็นการผ่าตัดเพื่อแก้ไขความผิดปกติของผิวหนังที่หลงเหลือหลังการยุบตัวลงของ hemangiomas ในระยะ involuted phase เช่น รอยแผลเป็นหรือ fibrofatty tissue[58]

ในอดีตนิยมผ่าตัดเฉพาะ hemangiomas ที่เป็นก้อนเดี่ยวๆ ขอบเขตชัดเจนและขนาดไม่ใหญ่มาก[59] เนื่องจากมีความกังวลเรื่องภาวะแทรกซ้อนจากการเสียเลือดค่อนข้างมาก แต่ในปัจจุบันด้วยวิธีการผ่าตัดที่ดีขึ้นทำให้ภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวลดน้อยลง วิธีการลดการเสียเลือดจากการผ่าตัด hemangiomas สามารถทำได้โดยการฉีด tumescent solution ที่ผสม epinephrine เข้าไปที่เนื้อเยื่อรอบๆ ก้อน ร่วมกับการเย็บเนื้อเยื่อรอบๆ ก้อนด้วยไหมเส้นใหญ่ๆ ก่อนลงมือผ่าตัด ซึ่งทั้งสองวิธีเป็นการลดปริมาณเลือดที่เข้ามาในก้อนให้น้อยลง ในขณะที่ทำการผ่าตัดควรลงมีดและเฉาะเนื้อเยื่อปกติรอบๆ ก้อนออกไปด้วยเพื่อป้องกันการฉีกขาดของตัวก้อน hemangiomas ซึ่งจะเป็นสาเหตุให้เสียเลือดมาก ยกตัวอย่างเช่นการผ่าตัด hemangiomas บริเวณหนังศีรษะควรเฉาะในชั้น subgaleal layer ซึ่งนอกจากจะไม่โดนก้อนแล้วชั้นดังกล่าวยังเป็น avascular plane ช่วยลดการเสียเลือดได้มาก[57]

สำหรับ hemangiomas ที่มีขนาดใหญ่มาก การผ่าตัดอาจทำให้เกิด soft tissue defect ที่มีขนาดใหญ่จนเป็นปัญหาในการเย็บปิดแผลหรือผลของการ reconstruction อาจไม่ดีเท่าที่ควร จึงมีผู้แนะนำให้พิจารณาผ่าตัดเป็น partial excision ในผู้ป่วยดังกล่าวเพื่อให้มีผลลัพธ์ด้านความสวยงามที่ดีที่สุด[7] (รูปที่ 7)

สรุป

Hemangiomas เป็นเนื้องอกที่พบได้บ่อยที่สุดในเด็ก ส่วนใหญ่ที่พบเป็นกลุ่ม infantile hemangiomas ที่อาจไม่เห็นรอยโรคตั้งแต่แรกเกิด แต่จะปรากฏชัดขึ้นในช่วงอายุ 1 ปีแรกหลังจากนั้นจะค่อยๆยุบตัวลง ด้วยลักษณะการเปลี่ยนแปลงของ hemangiomas ที่มีโอกาสยุบหายไปได้โดยไม่หลงเหลือรอยแผลเป็น ทำให้แนวทางการดูแลผู้ป่วยกลุ่มนี้สามารถแบ่งได้เป็นการเฝ้าติดตามอาการเพียงอย่างเดียวและอีกแบบคือการให้การรักษา การเฝ้าติดตามอาการเพียงอย่างเดียวมักใช้กรณีเป็น hemangiomas ที่ไม่มีภาวะแทรกซ้อนไม่ทำให้เกิด life threatening condition และไม่ก่อให้เกิดผลเสียต่อสภาพจิตใจของผู้ป่วยในการเข้าสังคม ซึ่งการดูแลวิธีนี้แพทย์จะต้องอธิบายข้อมูลเกี่ยวกับการดำเนินโรคให้ผู้ปกครองเข้าใจโดยละเอียดเพื่อคลายความกังวลใจต่อการเปลี่ยนแปลงของรอยโรคที่จะเกิดขึ้น สำหรับการดูแล โดยให้การรักษามักใช้ในกรณีที่มีภาวะแทรกซ้อนเช่น ulceration, bleeding, airway obstruction, amblyopia, conductive hearing loss, cardiac failure เป็นต้น โดยการรักษานิยมเริ่มต้นด้วยยากลุ่ม corticosteroid และ beta blocker เป็นหลัก หากไม่ตอบสนองด้วยยาดังกล่าวอาจพิจารณาใช้ยากลุ่ม vincristine หรือ interferon แทน ส่วนการรักษาด้วย laser มีข้อจำกัดที่ผู้ป่วยต้องมารับการรักษาหลายครั้งและมักใช้ได้

รูปที่ 7 ผลการรักษา infantile hemangioma บริเวณเปลือกตาบนด้วยวิธีการผ่าตัดแบบ partial excision หลังจากที่ผู้ป่วยได้รับ steroid therapy มาแล้ว (อ้างอิงจาก Geh และคณะ 2007)[7]

ผลกับรอยโรคตื้นๆ มากกว่า สำหรับการผ่าตัดในอดีตนิยมใช้สำหรับผู้ป่วย hemangiomas ที่มีภาวะแทรกซ้อนและไม่ตอบสนองต่อการรักษาด้วยยาแล้วเท่านั้น เนื่องจากภาวะแทรกซ้อนจากการผ่าตัดที่ค่อนข้างมากทั้งการเสียเลือดและผลลัพธ์ด้านความสวยงามที่อาจไม่ดีนัก แต่ในปัจจุบันด้วยวิธีการผ่าตัดและเครื่องมือที่พัฒนามากขึ้นทำให้ผู้เชียวชาญหลายๆ ท่านแนะนำให้ใช้วิธีการผ่าตัดในการรักษาผู้ป่วย hemangiomas ที่รอยโรคอาจมีผลกระทบต่อสภาพจิตใจทำให้ผู้ป่วยไม่กล้าไปโรงเรียนหรือไม่กล้าเข้าสังคม ถึงแม้ผู้ป่วยจะไม่มีภาวะแทรกซ้อนจาก hemangiomas นั้นๆ ก็ตาม

References

1. Beck DO, Gosain AK. The presentation and management of hemangiomas. Plast Reconstr Surg 2009;123:181e-91e.
2. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg 1982;69:412-22.
3. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. N Engl J Med 1999;341:173-81.
4. Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. Pediatrics 1976;58:218-22.
5. Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. Semin Pediatr Surg 2014;23:162-7.
6. Itinteang T, Withers AH, Leadbitter P, Day DJ, Tan ST. Pharmacologic therapies for infantile hemangioma: is there a rational basis? Plast Reconstr Surg 2011;128:499-507.
7. Geh JL, Geh VS, Jemec B, et al. Surgical treatment of periocular hemangiomas: a single-center experience. Plast Reconstr Surg 2007;119:1553-62.
8. Bauland CG, van Steensel MA, Steijlen PM, Rieu PN, Spauwen PH. The pathogenesis of hemangiomas: a review. Plast Reconstr Surg 2006;117:29e-35e.
9. Bauland CG, Luning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. Plast Reconstr Surg 2011;127:1643-8.
10. Li WY, Chaudhry O, Reinisch JF. Guide to early surgical management of lip hemangiomas based on our experience of 214 cases. Plast Reconstr Surg 2011;128:1117-24.
11. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children. Diagnosis and conservative management. JAMA 1965;194:523-6.
12. Dubois J, Garel L, Grignon A, et al. Imaging of hemangiomas and vascular malformations in children. Acad Radiol 1998;5:390-400.
13. Robertson RL, Robson CD, Barnes PD, Burrows PE. Head and neck vascular anomalies of childhood. Neuroimaging Clin N Am 1999;9:115-32.
14. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol 2003;48:477-93; quiz 94-6.
15. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. Pediatrics 2006;118:882-7.
16. Goldberg NS, Rosanova MA. Periorbital hemangiomas. Dermatol Clin 1992;10:653-61.
17. Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis. Pediatr Dermatol 1986;3:145-52.

18. Croteau SE, Liang MG, Kozakewich HP, et al. Kaposiform hemangioendothelioma: atypical features and risks of Kasabach-Merritt phenomenon in 107 referrals. J Pediatr 2013;162:142-7.
19. Lee KC, Bercovitch L. Update on infantile hemangiomas. Semin Perinatol 2013;37:49-58.
20. Frieden IJ. Which hemangiomas to treat—and how? Arch Dermatol 1997;133:1593-5.
21. Fost NC, Esterly NB. Successful treatment of juvenile hemangiomas with prednisone. J Pediatr 1968;72:351-7.
22. Bennett ML, Fleischer AB, Jr., Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. Arch Dermatol 2001;137:1208-13.
23. Tan BH, Leadbitter PH, Aburn NH, Tan ST. Steroid therapy for problematic proliferating haemangioma. N Z Med J 2011;124:57-65.
24. Greene AK, Couto RA. Oral prednisolone for infantile hemangioma: efficacy and safety using a standardized treatment protocol. Plast Reconstr Surg 2011;128:743-52.
25. Couto JA, Greene AK. Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2014;67:1469-74.
26. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. Plast Reconstr Surg 1999;104:1616-23.
27. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. J Pediatr Surg 2000;35:420-3.
28. Sloan GM, Reinisch JF, Nichter LS, Saber WL, Lew K, Morwood DT. Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas. Plast Reconstr Surg 1989;83:459-67.
29. Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. Ophthalmic Surg 1986;17:229-31.
30. Arneja JS, Pappas PN, Shwayder TA, et al. Management of complicated facial hemangiomas with beta-blocker (propranolol) therapy. Plast Reconstr Surg 2010;126:889-95.
31. Tan ST, Itinteang T, Leadbitter P. Low-dose propranolol for infantile haemangioma. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2011;64:292-9.
32. Szychta P, Stewart K, Anderson W. Treatment of infantile hemangiomas with propranolol: clinical guidelines. Plast Reconstr Surg 2014;133:852-62.
33. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med 2008;358:2649-51.
34. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. Br J Dermatol 2010;163:269-74.
35. Sommers Smith SK, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. In Vitro Cell Dev Biol Anim 2002;38:298-304.
36. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2009;73:1168-72.
37. Sans V, de la Roque ED, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. Pediatrics 2009;124:e423-31.
38. Izadpanah A, Kanevsky J, Belzile E, Schwarz K. Propranolol versus corticosteroids in the treatment of infantile hemangioma: a systematic review and meta-analysis. Plast Reconstr Surg 2013;131:601-13.
39. Bigorre M, Van Kien AK, Valette H. Beta-blocking agent for treatment of infantile hemangioma. Plast Reconstr Surg 2009;123:195e-6e.
40. Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M, Amedro P, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: acebutolol or propranolol? Int J Pediatr Otorhinolaryngol 2010;74:959-61.
41. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. N Engl J Med 2008;359:2846; author reply -7.
42. Greinwald JH, Jr., Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:21-7.
43. White CW, Wolf SJ, Korones DN, Sondheimer HM, Tosi MF, Yu A. Treatment of childhood angiomatous diseases with recombinant interferon alfa-2a. J Pediatr 1991;118:59-66.
44. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. Ann Acad Med Singapore 2005;34:117-23.
45. Barlow CF, Priebe CJ, Mulliken JB, et al. Spastic diplegia as a complication of interferon Alfa-2a treatment of hemangiomas of infancy. J Pediatr 1998;132:527-30.
46. Worle H, Maass E, Kohler B, Treuner J. Interferon alpha-2a therapy in haemangiomas of infancy: spastic diplegia as a severe complication. Eur J Pediatr 1999;158:344.
47. Hazen PG, Carney JF, Engstrom CW, Turgeon KL, Reep MD, Tanphaichitr A. Proliferating hemangioma of infancy: successful treatment with topical 5% imiquimod cream. Pediatr Dermatol 2005;22:254-6.
48. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC, Jr. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. Arch Dermatol 2002;138:881-4; discussion 4.

49. Kung AL, Zetterberg A, Sherwood SW, Schimke RT. Cytotoxic effects of cell cycle phase specific agents: result of cell cycle perturbation. Cancer Res 1990;50:7307-17.

50. Perez J, Pardo J, Gomez C. Vincristine—an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. Acta Oncol 2002;41:197-9.

51. Sainsbury DC, Kessell G, Fall AJ, Hampton FJ, Guhan A, Muir T. Intralesional bleomycin injection treatment for vascular birthmarks: a 5-year experience at a single United Kingdom unit. Plast Reconstr Surg 2011;127:2031-44.

52. Pienaar C, Graham R, Geldenhuys S, Hudson DA. Intralesional bleomycin for the treatment of hemangiomas. Plast Reconstr Surg 2006;117:221-6.

53. Hobby LW. Further evaluation of the potential of the argon laser in the treatment of strawberry hemangiomas. Plast Reconstr Surg 1983;71:481-9.

54. Preeyanont P, Nimsakul N. The Nd:YAG laser treatment of hemangioma. J Clin Laser Med Surg 1994;12:225-9.

55. Scheepers JH, Quaba AA. Does the pulsed tunable dye laser have a role in the management of infantile hemangiomas? Observations based on 3 years' experience. Plast Reconstr Surg 1995;95:305-12.

56. Burns AJ, Navarro JA. Role of laser therapy in pediatric patients. Plast Reconstr Surg 2009;124:82e-92e.

57. Spector JA, Blei F, Zide BM. Early surgical intervention for proliferating hemangiomas of the scalp: indications and outcomes. Plast Reconstr Surg 2008;122:457-62.

58. Chim H, Drolet B, Duffy K, Koshima I, Gosain AK. Vascular anomalies and lymphedema. Plast Reconstr Surg 2010;126:55e-69e.

59. Plager DA, Snyder SK. Resolution of astigmatism after surgical resection of capillary hemangiomas in infants. Ophthalmology 1997;104:1102-6.