



Carrera Universitaria de Posgrado en Dermatología

Cátedra de Dermatología, FCM.

Director: Prof. Dr. Ramón Alfredo Fernández Bussy

Hospital Provincial del Centenario

Hemangiomas Infantiles: Abordaje clínico y diagnósticos diferenciales

Alumna: Dra. Milena Celotti

Tutora: Dra. Maria Fernanda Maccario

Co-Tutora: Dra. Marisa Zimmermann

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	8
Objetivo General:	9
Objetivos específicos:.....	9
Metodología:.....	10
DESARROLLO DE LA TEMÁTICA	11
Anomalías vasculares	11
Nomenclatura y clasificación	11
Hemangiomas Infantiles.....	14
Definición	14
Epidemiología.....	16
Clasificación.....	18
Fisiopatología	26
Historia natural de la enfermedad - presentación clínica	28
Hemangiomas infantiles de alto riesgo	32
Secuelas estéticas.....	33
Deterioro funcional	35
Ulceración.....	35
Asociación con anomalías estructurales	36
Complicaciones potencialmente serias.....	43
Diagnóstico.....	45
Ecografía.....	45
Resonancia magnética.....	46
Tomografía computarizada	47
Biopsia	47
Otros estudios	48
Diagnósticos diferenciales.....	49
Otros Tumores vasculares:.....	49
Hemangiomas congénitos: Rápidamente Involutivos (RICH), Parcialmente Involutivos (PICH) y No Involutivos (NICH)	49
Angioma en penacho.....	50
Hemangioendotelioma kaposiforme	51
Granuloma piógeno.....	52

Tumores de partes blandas, de estirpe no vascular:	53
Miofibroma infantil	53
Rabdomiosarcoma	54
Fibrosarcoma congénito infantil	54
Dermatofibrosarcoma protuberans	55
Tratamiento.....	56
Propanolol	57
Timolol.....	59
Corticoides.....	59
Terapia quirúrgica	60
CONCLUSIÓN	62
BIBLIOGRAFÍA.....	63

ÍNDICE DE TABLAS

1. Clasificación de tumores vasculares	12
2. Diferenciación entre malformaciones vasculares y HI	13
3. Factores de riesgo para el desarrollo de hemangiomas infantiles	16
4. Revisión de criterios diagnósticos de PHACE	39
5. Propanolol: contraindicaciones y efectos adversos	58
6. Indicaciones de tratamiento quirúrgico temprano	60

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

1. HI superficial.....	19
2. HI profundo.....	19
3. HI mixto.....	20
4. HI focal.....	21
5. HI segmentario.....	22
6. HI multifocal.....	23
7. Segmentos faciales.....	24
8. HI segmentarios faciales.....	25
9. Historia natural del HI.....	28
10. Fases de crecimiento del HI.....	29
11. HI con crecimiento mínimo o detenido en el área frontoparietal izquierda, incluido el párpado superior.....	31
12. HI reticular o abortivo en miembro superior derecho.....	31
13. HI de alto riesgo que involucran la cara y el cuello.....	33
14. HI segmentario facial asociado a síndrome PHACE.....	37
15. Defectos en la línea media: hendidura esternal y rafe abdominal asociado a PHACE definitivo.....	40
16. HI segmentario sobre línea lumbosacra en una beba con alteración espinal (médula anclada)	42

LISTA DE ABREVIACIONES:

ANG	Angiopoyetina
CD31	Cúmulo de diferenciación 31
CD34	Cúmulo de diferenciación 34
D2-40	Anticuerpo monoclonal Podoplanina
GLUT-1	Transportador de Glucosa-1
LeY	Antígeno de Lewis Y
FcγRII	Receptor II FC gamma
HC	Hemangioma Congénito
HE	Hemangioendoteliomas
HH	Hemangiomas hepáticos
HI	Hemangioma Infantil
HIFα	Factor hipóxico inducible α
ICC	Insuficiencia cardíaca congestiva
IGF	Factor de crecimiento similar a la insulina
ISSVA	Internacional Society for the Study of Vascular Anomalies
NICH	Hemangioma Congénito No Involutivo
PICH	Hemangioma Congénito Parcialmente Involutivo
RICH	Hemangioma Congénito Rápidamente Involutivo
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
PG	Granuloma piógeno
PILA	Angioendotelioma papilar intralifático

PPAR	Receptor activado por proliferador de peroxisoma
SCH	Hemangioma de Células Fusiformes
TBX	Factor de transcripción de la caja T
TIE	Receptor de angiopoyetina
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
VEGFR	Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
VM	Malformaciones vasculares
WT1	Antígeno tumoral de Wilms
HEK	Hemangioendotelioma Kaposiforme
SKM	Síndrome de Kasabach-Merritt
EA	Efectos adversos
TA	Tufted Angioma o angioma en penacho
FSCI	Fibrosarcoma congénito infantil
DFSP	Dermatofibrosarcoma Protuberans
RMI	Resonancia magnética
ARM	Angiografía por resonancia magnética
TC	Tomografía computarizada

INTRODUCCIÓN

Los hemangiomas infantiles (HI) son los tumores benignos de células endoteliales más frecuentes en la etapa infantil con un comportamiento biológico único. Presentan una incidencia variable que, según distintas literaturas, va del 3% al 10% de todos los recién nacidos, con mayor prevalencia en el sexo femenino y raza blanca(1)(2).

Estos tumores se desarrollan en el primer año de vida y solo el 30% de ellos están presentes al nacer, la mayoría aparecen dentro de los 3 primeros meses. Tienen mayor riesgo los niños con bajo peso para la edad gestacional, recién nacidos pre-término y este riesgo aumenta a un 23% en bebés prematuros menores de 1000 g de peso al nacer(3).

Han sido implicados otros factores de riesgo como: antecedentes familiares de HI, complicaciones intrauterinas, gestación múltiple, muestreo de vellosidades coriónicas, realización de amniocentesis, diabetes mellitus gestacional e hipertensión gestacional(4).

A pesar de que existe una amplia investigación en el área, la patogenia de los HI aún no está claramente definida. Se proponen tres mecanismos:

- Hipoxia tisular.
- Desregulación de la vasculogénesis y la angiogénesis.
- Embolización placentaria(5)

En la mayoría de los casos se presentan como lesiones solitarias, mientras que entre el 10 y 25% desarrollan tumores múltiples.

El tamaño de los HI puede ir desde lesiones pequeñas, superficiales y benignas, a formas extensas y profundas con compromiso visceral. Además, pueden ser marcadores de síndromes con distintas malformaciones según la topografía.

Si bien la mayoría son asintomáticos y de evolución benigna, un 10% a 20% tienen riesgo de complicarse, provocando daño irreversible de algunas funciones vitales o deformación estética permanente(4).

Respecto al tratamiento, en la última década numerosos trabajos avalan que el propranolol oral ha hecho posible revertir las complicaciones y secuelas, con muy buena tolerancia y sin efectos adversos significativos a largo plazo(1).

En los últimos años se ha comenzado a utilizar el timolol tópico para los angiomas pequeños superficiales, sin embargo existen pocos datos sobre su farmacocinética, seguridad y beneficios para los pacientes pediátricos(5).

El interés del trabajo radica en que como dermatólogos generales debemos saber reconocer qué tipos de hemangiomas infantiles requieren de un abordaje especial, la necesidad de realizar estudios complementarios adicionales y de trabajar con un equipo interdisciplinario y que además existen situaciones en las que el diagnóstico diferencial de los HI frente a otros tumores y malformaciones vasculares representa un desafío, teniendo en cuenta las diferencias pronósticas y terapéuticas que implican. Por todo esto se plantea la necesidad de realizar una revisión bibliográfica exhaustiva y se proponen los siguientes objetivos:

Objetivo General:

Realizar una actualización bibliográfica detallada y minuciosa de los hemangiomas infantiles, su comportamiento clínico y cómo diferenciarlo de otros tumores que se asemejan clínicamente.

Objetivos específicos:

1. Ubicar a los hemangiomas infantiles dentro de la nueva clasificación de anomalías vasculares en la infancia.
2. Describir los mecanismos fisiopatogénicos involucrados en el desarrollo de este tipo de tumor vascular.
3. Considerar las situaciones en las que se necesiten estudios especiales o intervención temprana en niños con un HI.

4. Evaluar la necesidad de realizar estudios complementarios específicos para llegar a un diagnóstico correcto.
5. Diferenciar hemangiomas infantiles frente a otros tumores vasculares que puedan tener un comportamiento agresivo.
6. Actualizar opciones terapéuticas disponibles.

Para cumplir estos objetivos se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica y la consecuente revisión y análisis de los resultados obtenidos.

Metodología:

En las base de datos PUBMED, Biblioteca Virtual de Salud, Cochrane y MedLine, se realizó la búsqueda utilizando diferentes combinaciones de los siguientes términos clave: Infantil Hemangioma, involution, location, risk factor, sequelae, Glucose Transporter Type 1 y Vascular Malformations.

Se seleccionaron los artículos en los que se tuviese acceso al texto completo, en idiomas inglés o español y se dio prioridad a las publicaciones de los últimos 5 años. Así, se obtuvo un total de 78 trabajos de investigación y 1 libro.

DESARROLLO DE LA TEMÁTICA

Anomalías vasculares

Ubicamos a los hemangiomas infantiles como los tumores vasculares más frecuentes en la infancia dentro del gran abanico de las anomalías vasculares.

Nomenclatura y clasificación

El término "anomalías vasculares" se utiliza de modo general para definir lesiones que provienen de anormalidades en vasos sanguíneos, vasos linfáticos o en ambos. Históricamente, la nomenclatura de este tipo de lesiones vasculares ha sido contradictoria, lo que ha representado el mayor obstáculo para el conocimiento y clasificación de los tumores vasculares en la infancia.

Hasta hace unos pocos años, los tumores vasculares infantiles se conocían genéricamente como "angiomas" (planos, cavernosos, etc.), "hemangioendoteliomas" (HE), "linfangiomas" o "hemolinfangiomas", y aludían a una clasificación puramente descriptiva.

En 1992 se funda la Sociedad Internacional para el estudio de las Anomalías Vasculares (ISSVA del inglés *International Society for the Study of Vascular Anomalies*) con el objeto de reunir a profesionales de diversos campos de la medicina que están en contacto con estos pacientes y así mejorar el conocimiento de la etiopatogenia, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes con lesiones vasculares(6).

En 1996, la ISSVA decidió modificar la primitiva clasificación y dividir entonces a las anomalías vasculares en dos grandes grupos: **tumores** (incluyendo así a todos los tumores vasculares en diferentes grupos etarios) y **malformaciones vasculares**, que comprenden un conjunto de afecciones de diferente etiología y diverso comportamiento clínico e histopatológico(7)(8).

La última actualización de la ISSVA fue publicada en el año 2018(9). En esta clasificación, el hemangioma infantil (HI) se encuentra dentro de la categoría de tumores vasculares benignos.

TUMORES VASCULARES		
BENIGNOS	LOCALMENTE AGRESIVOS O BORDERLINE	MALIGNOS
<ul style="list-style-type: none"> - Hemangioma infantil (HI) - Hemangioma congénito (HC): <ul style="list-style-type: none"> Rápidamente involutivo (RICH) No involutivo (NICH) Parcialmente involutivo (PICH) - Angioma en penacho - Hemangioma de células fusiformes (SCH) - Hemangioma epiteloide - Granuloma piógeno (también conocido como hemangioma capilar lobular) - Otros 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemangioendotelioma kaposiforme - Hemangioendotelioma retiforme - Angioendotelioma papilar intralifático (PILA), tumor de Dabska - Hemangioendotelioma compuesto - Hemangioendotelioma seudomiogénico - Hemangioendotelioma polimorfo - Sarcoma de Kaposi - Otros 	<ul style="list-style-type: none"> - Angiosarcoma - Hemangioendotelioma epiteloide - Otros

Tabla 1. Clasificación de tumores vasculares.

Adaptado de: ISSVA classification for vascular anomalies 2018; 1-20. Disponible en: <http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>

La primera consideración frente a una lesión vascular en un lactante es poder hacer la diferenciación entre un tumor vascular (Hemangioma infantil) y una malformación vascular.

Hay datos sencillos en el interrogatorio que rápidamente nos ayudarán al diagnóstico (Tabla 2).

	Malformaciones vasculares	Hemangioma Infantil
Aparición	Al nacimiento	Generalmente luego del nacimiento (semana 1-6)
Proliferación	NO	SI
Regresión espontánea	NO	SI

Tabla 2. Diferenciación entre malformaciones vasculares y HI.

Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European Journal of Pediatrics*. 2015; 174 (7): 855-65.

Hemangiomas Infantiles

Definición

Hemangioma es un término derivado del griego antiguo que significa: αίμα (sangre), αγγείον (vaso) y ὄγκος (masa o tumor)(10). Los Hemangiomas Infantiles, producidos por la proliferación de células endoteliales de los vasos sanguíneos, son los tumores más frecuentes de la infancia. Presentan una incidencia que según publicaciones del 2017 al 2019 van del 4-5%(5)(1)(3), sin embargo en la revisión bibliográfica se encontraron trabajos que hablan de una incidencia de hasta el 10%(11)(12)(13).

Presentan características clínicas e histopatológicas únicas que los distinguen de otros tumores o malformaciones vasculares que se detallan a continuación:

1. El desarrollo durante las primeras semanas o meses de vida,
2. Una historia natural típica de crecimiento rápido seguido de involución gradual y
3. Tinción inmunohistoquímica de muestras de biopsia con proteína transportadora de glucosa de tipo eritrocitario (GLUT-1) - actualmente constituye el marcador más útil para diferenciar los HI - y otros marcadores únicos que no están presentes en otros tumores vasculares benignos, como antígeno de Lewis Y (LeY), el receptor II FC gamma (FcγRII) y la merosina.

Muchas otras entidades también son llamadas hemangiomas; algunos son verdaderos tumores vasculares, y otros son malformaciones vasculares. Por lo tanto, es importante utilizar el adjetivo "infantil" al referirse a los verdaderos Hemangiomas Infantiles (HI)(4)(1)(7)(14).

Si bien la mayoría de los HI no presentan complicaciones, regresan espontáneamente y no requieren intervención; hay ciertos tipos de HI con consideraciones especiales basadas en la ubicación, el tamaño, las

características de crecimiento, las posibles complicaciones o asociación con anomalías subyacentes(1)(4). Esto será desarrollado más adelante.

Epidemiología

Los HI tienen una incidencia variable entre el 3 y el 10%. Se observan en el 1 a 2% de los neonatos y en el 5 a 10% de los niños alrededor del año de vida. Aparecen durante el primer mes de vida en el 90% de los casos(15)(2).

Aunque la mayoría de los HI son esporádicos y no se ha podido identificar una sola mutación asociada, los factores genéticos podrían desempeñar cierto papel en su presentación. El riesgo relativo en hermanos de un individuo afectado aumenta y en algunas familias se ha sugerido una herencia autosómica dominante(4).

<i>FACTORES DE RIESGO PARA HI</i>
Prematuridad
Bajo peso al nacer
Gestación múltiple
Pre-eclampsia
Hipertensión gestacional
Anormalidades placentarias (placenta previa)
Edad materna avanzada
Sexo femenino
Raza caucásica
Procedimientos invasivos durante el embarazo (muestreo de vellosidades coriónicas)
Tecnologías de reproducción asistida (fertilización in vitro)

Tabla 3. Factores de riesgo para el desarrollo de hemangiomas infantiles.

Harter N, Mancini AJ. *Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):437–59.

El sexo femenino (1.4 : 1 a 3 : 1)(4), el parto prematuro, el bajo peso al nacer (hasta el 30% de los bebés nacidos con un peso <1 kg están afectados)

y la gestación múltiple se han relacionado con el desarrollo de HI. Pueden encontrarse en todas las etnias, sin embargo, son más frecuentes en niños caucásicos. También se han identificado varias asociaciones prenatales como factores de riesgo de HI, incluida la hemorragia vaginal materna durante el primer trimestre, el uso de progesterona, así como la preeclampsia, la edad materna avanzada, la placenta previa y la fertilización in vitro(2)(1)(10)(3).

La mayoría de los niños presenta un solo HI y hasta el 15% puede tener más de una lesión. Cuando son más de uno, la mayor parte presenta 6 lesiones o menos. En todos los casos, la zona de cabeza y cuello es la localización más frecuente(7).

Clasificación

Los HI son tumores heterogéneos. Su clasificación es importante para orientar el pronóstico, las potenciales complicaciones y el tratamiento(16).

Según las últimas guías vigentes(1)(5)(4), los HI pueden clasificarse en función de la profundidad de la afectación cutánea en: superficiales, profundos y mixtos; y en base a la configuración anatómica en: focales, segmentarios, multifocales e indeterminados.

HI superficiales (antes llamados hemangiomas en fresa): localizan en dermis superficial. Se presentan como tumores de color rojo brillante, con superficie lobulada o lisa y consistencia semejante a la goma.

HI profundos (anteriormente denominados hemangiomas cavernosos): se encuentran principalmente dentro de la dermis profunda y el tejido subcutáneo. Pueden presentarse como tumoraciones azuladas o de color piel normal, presentando a veces solo telangiectasias en la superficie. Aparecen tarde y tienden a proliferar durante más tiempo. Un ejemplo de estos HI es el hemangioma parotídeo.

HI mixtos: contiene componente superficial, que causa el color rojo de la lesión y profundo, que aporta volumen.



Ilustración 1. HI superficial.

Harter N, Mancini AJ. *Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. Pediatr Clin North Am.* 2019;66(2):437–59.



Ilustración 2. HI profundo.

Vivar KL, Mancini AJ. *Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis, Associations, and Management. Indian J Paediatr Dermatol.* 2018;19(4):293–303.



Ilustración 3. HI mixto.

Vivar KL, Mancini. AJ. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis, Associations, and Management. Indian J Paediatr Dermatol. 2018;19(4):293–303.

Algunos HI pueden tener dilatación de las venas circundantes y/o vasoconstricción (manifestada como palidez)(4).

De acuerdo con su distribución, los HI se clasifican como:

HI focales o localizados: redondeados, podrían trazarse con un compás a partir de un punto central.

HI segmentarios: involucran una región anatómica, siguiendo la disposición de las unidades de desarrollo embrionario; a menudo tienen forma de placa y miden >5 cm de diámetro. Son los hemangiomas que deben estudiarse en búsqueda de asociaciones.

HI multifocales: son múltiples HI discretos en más de un sitio anatómico.

HI indeterminados: forma intermedia entre el focal y el segmentario(4)(5)(1).



Ilustración 4. HI focal.

Vivar KL, Mancini. AJ. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis, Associations, and Management. Indian J Paediatr Dermatol. 2018;19(4):293–303.



Ilustración 5. HI segmentario.

Vivar KL, Mancini. AJ. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis, Associations, and Management. *Indian J Paediatr Dermatol.* 2018;19(4):293–303.



Ilustración 6. HI Multifocal.

Ballona-Chambergo R, Calderon-Castrat X, Velasquez-Valderrama F. Anomalías vasculares: Tumores y malformaciones vasculares. dermatol peru. 2016;26(2):82–101.

Los HI segmentarios se asocian con más frecuencia a complicaciones de acuerdo a su localización, como ulceración, obstrucción de la vía aérea, defectos del desarrollo y compromiso visceral(17).

A nivel facial, pueden abarcan varios segmentos contiguos, por lo que se distinguen 4 segmentos primarios:

-S1: frontotemporal, que incluye el área lateral frontal de cuero cabelludo y frente, y el área temporal de cuero cabelludo.

-S2: maxilar, que abarca la parte media y lateral de las mejillas hasta la región preauricular.

-S3: mandibular, que comprende el área preauricular, mandíbula, parte inferior del mentón, bermellón de labio, y región parotídea.

-S4: frontonasal, que involucra el área mediofrontal de cuero cabelludo y frente, glabella, puente nasal, alas nasales, punta de la nariz, columela y filtrum(7).

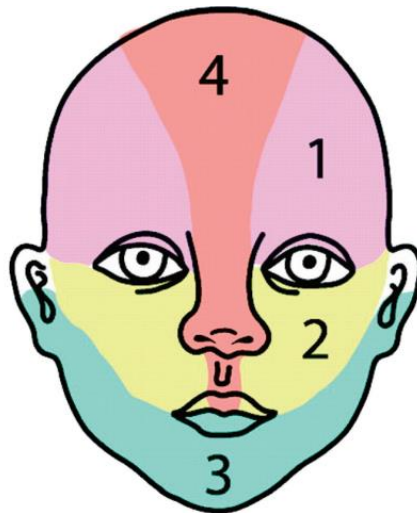


Ilustración 7. Segmentos faciales.

Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Am Acad Pediatr* [Internet]. 2015;136(4):e1060–104. Disponible en: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2015-2485>



Ilustración 8. HI segmentario facial.

Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390(10089):85–94.

Fisiopatología

Los HI están compuestos por células madre, células endoteliales inmaduras, pericitos y células mesenquimales. A pesar de una amplia investigación en esta área, la patogénesis de los HI no está claramente definida, y hay varios mecanismos propuestos:

Hipoxia tisular: El escenario más probable implicaría estrés hipóxico como señal desencadenante que aumenta el factor inducible por hipoxia 1 alfa (HIF-1 α), con la consiguiente expresión del VEGF, provocando la proliferación de las células endoteliales. Esta asociación está respaldada por la observación de que algunos de los factores de riesgo para el desarrollo de HI a menudo también se asocian con estados hipóxicos(3)(5)(10).

Vasculogénesis y angiogénesis: las células madre de HI pueden diferenciarse en células endoteliales en el contexto de la hipoxia, con la consiguiente estimulación de la angiogénesis. Las células progenitoras endoteliales derivadas de la médula ósea también pueden ser estimuladas por la isquemia tisular, lo que produce vasculogénesis o angiogénesis local(5).

Embolización placentaria: una teoría alternativa del origen surge del conocimiento de que ciertos marcadores vasculares de HI, incluido el GLUT-1, el antígeno Lewis Y, FcRII y merosina, se encuentran solo en los vasos placentarios humanos. Las células placentarias pueden embolizar durante la gestación o el parto, lo que resulta en el desarrollo de HI en sitios de tejido distantes en el neonato(4).

Es probable que haya una interacción compleja entre el huésped y los factores ambientales. Las células progenitoras endoteliales o los angioblastos placentarios pueden ser activados para migrar y proliferar por un evento hipóxico. Es este estímulo isquémico, que origina una cascada de factores de crecimiento y liberación de citocinas, lo que resulta en vasculogénesis y angiogénesis. La disminución de la estimulación del factor de crecimiento, junto con la regulación positiva de la degradación enzimática y el aumento de la

actividad apoptótica, probablemente contribuyan a la involución del HI con la transición del tejido vascular al tejido fibrosado(5).

Historia natural de la enfermedad - presentación clínica

Casi el 30% de los HI se detectan en el nacimiento y el 70 a 90% aparecen durante las primeras cuatro semanas de vida(7); sin embargo el HI profundo puede tardar aún más en hacerse clínicamente evidente y confundirse con otro tipo de tumor.

Las lesiones precursoras pueden incluir una mácula anémica o azulada rodeada de halo pálido, o lesiones rosadas o eritematovioláceas que pueden confundirse con un hematoma o una lesión postraumática del nacimiento. Otras veces las lesiones precursoras son de aspecto reticulado o telangiectásico, que en ocasiones simulan una malformación vascular capilar(5).

El ciclo de vida de los HI difiere del de la mayoría de los tumores, ya que presentan distintas fases durante su evolución: proliferativa, meseta e involución(4).

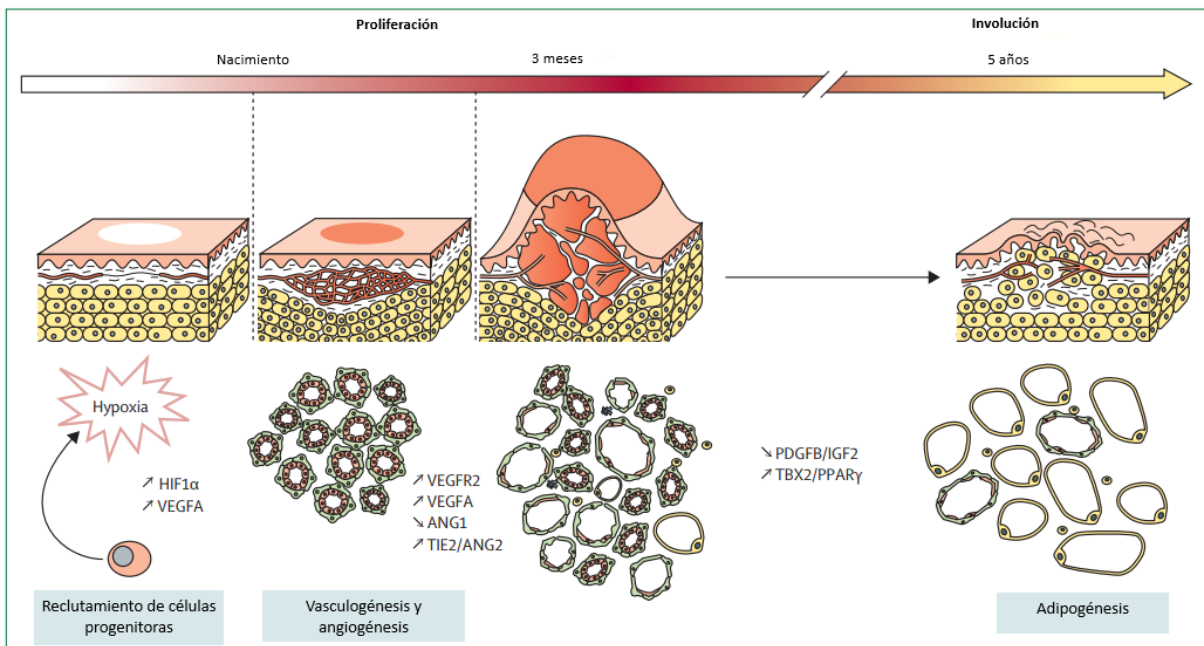


Ilustración 9. Historia natural del HI.

Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390(10089):85–94.

El HI entra en un período de rápida proliferación en los primeros meses de vida, con un crecimiento máximo entre las 5 y 7 semanas. La fase proliferativa temprana se completa alrededor de los 5 meses de edad, momento en que la mayoría (hasta el 80%) ha completado el crecimiento. Una vez que finaliza la proliferación, el HI puede entrar en una fase de estabilización o meseta, con eventual involución espontánea, que generalmente comienza alrededor del año. La involución se caracteriza por aclaramiento y la disminución en el volumen de la lesión, continuando hasta aproximadamente, los 4 a 5 años de edad(5).



Ilustración 10. Fases de crecimiento del HI.

Ballona-Chambergó R, Calderón-Castrat X, Velásquez-Valderrama F. Anomalías vasculares: Tumores y malformaciones vasculares. dermatol peru. 2016;26(2):82–101.

Los HI profundos generalmente aparecen 1 mes después y proliferan por más tiempo que los superficiales (18).

Los HI no tienen un crecimiento radial real; más bien el desarrollo se limita a un incremento de volumen dentro de un área predeterminada, un hallazgo característico que lo distingue de otras neoplasias(7)(19).

En cuanto a su localización, los HI afectan sobre todo la piel, la mucosa oral y genital, órbita, vía aérea y la parótida; sin comprometer huesos ni músculos(7).

En general los HI se presentan como lesiones cutáneas o subcutáneas solitarias (80-90%) y en la cara se localizan en mayor medida cerca de las líneas de fusión(7)(20).

Un 10 a un 25% de los hemangiomas son múltiples. La mayoría de los niños tienen entre 2 y 5 lesiones. Si un paciente presenta 5 o más HI cutáneos, entidad denominada *hemangiomatosis neonatal*, también puede tener HI en los órganos internos, por lo que es recomendable descartar el compromiso visceral con estudios complementarios por imágenes. La presencia de HI en los órganos internos (hígado, cerebro, pulmón) se denomina *hemangiomatosis neonatal diseminada* y se dejó la denominación de *hemangiomatosis benigna neonatal* cuando solo afecta la piel(21)(7).

Los HI profundos y mixtos, y de distribución segmentaria o indeterminada difieren en su patrón de crecimiento. Estos aparecen a veces más tarde y continúan creciendo por un período más prolongado que los HI superficiales. Los HI cervicofaciales y los que comprometen la glándula parótida son un típico ejemplo de esto(4)(7). Los hemangiomas localizados en la punta de la nariz, los labios y el área parotídea involucionan con más lentitud(7).

Por el contrario, existe otro subgrupo de HI con un patrón de crecimiento mínimo conocido como hemangiomas abortivos o reticulares, que pueden confundirse inicialmente con una malformación vascular. Este tipo de HI se localiza selectivamente en tronco y miembros en un 80% de los casos, aunque a veces puede observarse en la extremidad cefálica. Además, el 78% está presente al nacimiento y el porcentaje restante se desarrolla entre la semana y los 3 meses de la vida(7).



Ilustración 11. HI con crecimiento mínimo o detenido en el área frontoparietal izquierda, incluido el párpado superior.

Valdivielso-Ramos M, Torrelo A, Martín-Santiago, A. et al. Infantile hemangioma with minimal or arrested growth as the skin manifestation of PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2018;00:1–6.



Ilustración 12. HI reticular o abortivo en miembro superior derecho.

Corella F, García-Navarro X, Ribe A, et al. Abortive or minimal-growth hemangiomas: Immunohistochemical evidence that they represent true infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:685-90.

Hemangiomas infantiles de alto riesgo

Existen situaciones que permiten clasificar un HI como “de alto riesgo” y que corresponden entre un 10 y un 20% de los casos(5)(22). El propósito de ubicarlos dentro de esta clasificación es garantizar la identificación oportuna de los HI que pueden requerir la necesidad de una evaluación adicional y una intervención temprana(1).

Se debe clasificar a un HI como de alto riesgo si existe evidencia o la posibilidad de presentar: 1. secuelas estéticas; 2. deterioro funcional o riesgo del mismo; 3. ulceración; 4. asociación con anomalías estructurales; y 5. complicaciones potencialmente serias. (grado X, recomendación fuerte)(1).

Los factores que aumentan el riesgo de desarrollar complicaciones incluyen: HI segmentarios o indeterminados, HI grandes y los de localización facial(5). Al mismo tiempo, HI pequeños pero situados en localizaciones anatómicas particulares, como mejilla, punta de la nariz y piel perioral o periocular, también pueden presentar un alto riesgo de complicaciones(1).

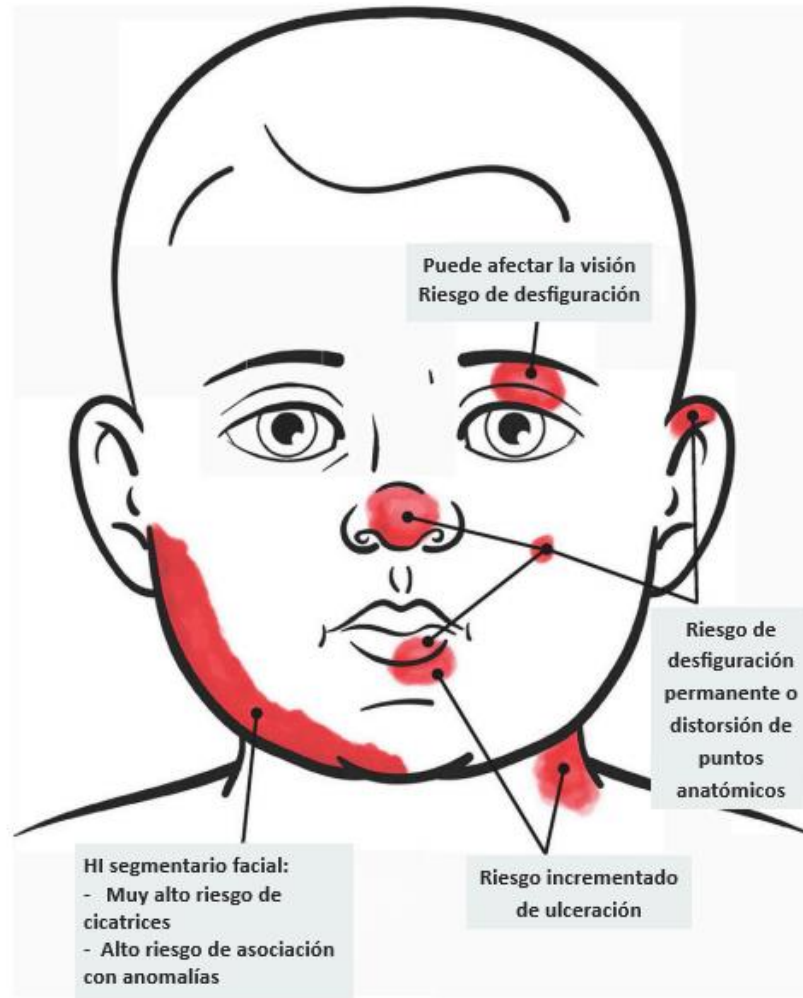


Ilustración 13. HI de alto riesgo que involucran la cara y el cuello.

Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2019;143(1):e20183475.

Secuelas estéticas

Algunos HI pueden conducir a una desfiguración permanente ya sea por cicatrices residuales o distorsión de los puntos anatómicos de referencia. Se ha informado que entre el 55% y 70% de los HI dejan secuelas cutáneas después de la involución(5)(1).

La mayoría de los niños que reciben tratamiento por un HI lo hacen para prevenir el crecimiento descontrolado que conduce a una desfiguración permanente. Esta indicación representa un cambio de paradigma desde el

enfoque de no intervención de fines de la década de 1950 hasta la década de 1980, cuando muchos expertos recomendaron el tratamiento solo para aquellos HI que causaban deterioro funcional. Una razón para este cambio es el reconocimiento de que aunque los HI son involutivos, a menudo dejan secuelas.

El período de mayor preocupación de los padres es durante los primeros meses de vida, cuando el crecimiento del HI es más rápido, el riesgo de complicaciones asociadas es el más alto y la involución significativa aún no ha comenzado. Este es también el momento en que los HI tienen más probabilidades de responder a un tratamiento y es habitual que muchos padres tengan interrogantes por los posibles efectos secundarios del tratamiento(32).

En un estudio realizado en el año 2016 por Eulalia Baselga y col. se demostró que más de la mitad de los HI no tratados tienen secuelas significativas. En más del 50% de los casos las secuelas más comunes fueron telangiectasias, tejido fibrótico y piel anetodérmica. Los HI profundos y combinados dejaron significativamente más tejido fibrótico que el HI superficial. Por otro lado, aquellos con una superficie empedrada y un borde escalonado eran más propensos a dejar piel anetodérmica y piel redundante en la regresión que aquellos con un borde progresivo y una superficie lisa. Además los HI ulcerados siempre dejaron una cicatriz residual(33).

Otro estudio, publicado en el año 2019, realizado por Shih-Jen Chang y col. puso en evidencia que la ubicación de la lesión tiene un fuerte impacto en el volumen de las secuelas luego de la involución de los HI. También destacan que las lesiones perifaciales (cuero cabelludo, frente, mejillas y área parotídea) logran la mayor reducción de volumen después de la involución de los HI, y las lesiones en el área facial central (párpados, nariz y labios) y el área del tórax tienen un riesgo mayor de secuelas(34).

En este estudio además se identificaron otros factores de riesgo que influyen en el desarrollo de secuelas estéticas; estos son la edad del niño en la consulta inicial, el tipo de lesión y la ubicación de la misma(34).

Por lo tanto, incluso en los HI que inicialmente no parecen ser de alto riesgo, es prudente un seguimiento cercano para detectar tempranamente

cambios morfológicos y considerar la posibilidad de tratamiento oportuno evitando secuelas permanentes(1)(33).

Deterioro funcional

Los ejemplos de deterioro funcional incluyen alteraciones visuales debido a la afectación de la apertura ocular o la deformidad del labio con la consecuente dificultad en la alimentación, por el HI en su crecimiento.

Los bebés con un HI ulcerado en labio pueden tener dificultades de alimentación secundarias a dolor intenso. Los HI de las vías respiratorias pueden complicar la respiración y la deglución, lo que también conduce a una alimentación deficiente(4).

Las lesiones periorcarias (palpebrales u orbitales) son de especial preocupación ya que representan una amenaza para el desarrollo de la función sensorial visual normal. Estas se manifiestan durante la fase de proliferación temprana (es decir, dentro de los primeros 2-3 meses de vida) y pueden provocar ambliopía en el 43-60% de los casos, astigmatismo o estrabismo permanente. Las posibles complicaciones adicionales incluyen proptosis, cierre deficiente de los párpados y lesión del nervio óptico(28)(3).

Las características específicas de los HI que suponen mayor riesgo de ambliopía incluyen: tamaño del tumor mayor de 1 cm, afectación del párpado superior, ptosis asociada, cambios en el margen del párpado, ubicación medial y morfología o desplazamiento segmentario del globo ocular(1).

Ulceración

La ulceración es la complicación más común de los HI y ocurre en el 5 a 25% de los casos(4)(1)(3).

Tienen mayor riesgo los HI segmentarios y los que se ubican en cabeza y cuello; los que comprometen sitio perioral, perineal, perianal e intertriginoso, este último probablemente causado por maceración y fricción. Además, los HI protuberantes pueden ulcerarse como resultado de un trauma(7)(13)(5)(1).

Los HI que se ulceran suelen tener un importante componente superficial.

Se presenta con mayor frecuencia a una edad media de 4 meses, durante la fase de proliferación activa del HI(1). Un signo temprano de esta complicación es la decoloración blanca en los márgenes de un HI(3).

Si bien el sangrado de estos HI ulcerados es un tema de preocupación para los padres, es muy importante recalcar que la mayoría de los sangrados son leves y fácilmente controlables con presión, por lo que no debe ser un motivo de alarma(1).

El HI ulcerado puede provocar dolor significativo, sangrado e infección secundaria y casi siempre deja cicatrices permanentes por lo que necesita un tratamiento específico para cada situación(4).

Asociación con anomalías estructurales

Un pequeño grupo de niños con HI segmentarios tiene anomalías congénitas asociadas.

Los hemangiomas segmentarios faciales se asocian al Síndrome PHACE. **PHACE** es un acrónimo que describe malformaciones de la fosa posterior (**P**), hemangioma facial (**H**), anomalías arteriales (**A**), alteraciones cardiovasculares (**C**), anomalías oculares (**E**). Se observa en un 2 a 3% de los casos de HI(29).

Se trata de una afección neurocutánea en la que un HI segmentario grande (a menudo > 5 cm de diámetro), ubicado generalmente en la cara, el cuero cabelludo o la región cervical, y menos común en torso o extremidad superior, puede asociarse con malformaciones de la fosa posterior, anomalías arteriales (principalmente en el sistema nervioso central), coartación de la aorta, defectos cardíacos y anomalías oculares(29).

Las anomalías cerebrovasculares, presentes en más del 90% de los pacientes con síndrome PHACE, son las características extracutáneas más comunes de este síndrome; le siguen anomalías cardíacas (67%) y anomalías estructurales del cerebro (52%)(1)(22)(29)(30).

El riesgo en un bebé que presenta un HI segmentario grande de la cabeza o el cuello de padecer síndrome PHACE es del 20 al 30%(1)(29).

Afecta a las mujeres con mayor frecuencia con una relación respecto a hombres de 9:1(22)(29).

El término "PHACES" se usa para incluir defectos potenciales de la línea media ventral, específicamente hendidura esternal y/o rafe supraumbilical, representados por la **S** del acrónimo(1).



Ilustración 14. HI segmentario facial asociado a síndrome PHACE.

Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Al. E. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. J Pediatr. 2016;178:24–33.

En el año 2016 se realizó el último consenso para el diagnóstico del síndrome PHACE y el cuidado de los niños que padecen esta afección(31). En este documento se recomienda la búsqueda de dicho síndrome en aquellos pacientes que presentan:

- HI segmentario de ubicación cefálica.
- Niños con HI más pequeño o que carecen de una morfología o distribución típica pero con anomalías características encontradas en PHACE (p. Ej., Defectos ventrales en la línea media, coartación de la aorta, etc.)
- Niños sin HI cutáneo pero con otras anomalías características encontradas en PHACE (criterios mayores).

En este consenso los criterios mayores y menores han sido modificados:

Órganos y sistemas	Criterios Mayores	Criterios Menores
Anomalías arteriales	<i>Anomalía de las principales arterias cerebrales o cervicales</i> -Estenosis u oclusión -Ausencia o hipoplasia -Persistencia de anastomosis carótida-vertebrobasilar	Aneurisma de cualquiera de las arterias cerebrales.
Cerebral	<i>Anomalías cerebrales de la fosa posterior</i> -Complejo de Dandy-Walker -Hipoplasia / displasia del cerebelo	Anomalías cerebrales de la línea media Malformación del desarrollo cortical.
Cardiovascular	<i>Anomalías del arco aórtico</i> -Coartación de aorta -Aneurisma -Origen aberrante de la arteria subclavia	<i>Defecto en el septum ventricular</i> Arco aórtico derecho (doble arco aórtico)
Ocular	<i>Anormalidades del segmento posterior</i> -Vítreo primario hiperplásico persistente - Vasculatura fetal persistente -Anomalías vasculares retinianas -Hipoplasia del nervio óptico -Estafiloma peripapilar	<i>Anormalidades del segmento anterior</i> -Microftalmia -Esclerocornea -Coloboma -Cataratas
Línea media/ región ventral	<i>Anomalía de la línea media del tórax y el abdomen:</i> - Defecto esternal - Hendidura esternal - Rafe supraumbilical	<i>Hipopituitarismo</i> Tiroides ectópica

Tabla 4. Revisión de criterios diagnósticos de PHACE.

Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Al. E. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr.* 2016;178:24–33.



Ilustración 15. Defectos en la línea media: hendidura esternal y rafe abdominal asociado a PHACE definitivo.

Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Al. E. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr.* 2016;178:24–33.

Se considera PHACE *definido* ante la presencia de:

- HI > 5 cm de diámetro de la cabeza, incluido el cuero cabelludo + 1 criterio mayor o 2 criterios menores.
- HI del cuello, tronco o región proximal de extremidad superior + 2 criterios mayores.

Posible PHACE:

- HI > 5 cm de diámetro de la cabeza, incluido el cuero cabelludo + 1 criterio menor.
- HI del cuello, tronco o región proximal de extremidad superior + 1 criterio mayor o 2 criterios menores.
- Ausencia de HI + 2 criterios mayores(31).

Ante la presencia de un niño en riesgo de padecer síndrome PHACE se debe realizar un examen físico completo buscando principalmente anomalías oculares y defectos de fusión de la línea media, como hoyuelos esternales, hendiduras y rafe abdominal(31).

Se debe realizar un ecocardiograma en todos los niños en riesgo. Si se identifican anormalidades, se recomienda una resonancia magnética (RMI) o resonancia magnética con angiografía (RMA) cardíaca para delinear mejor el arco aórtico y la anatomía braquiocefálica.

Se debe realizar una RMI con y sin gadolinio y RMA de la cabeza, el cuello y el arco aórtico como parte de la evaluación de diagnóstico de referencia para PHACE.

Si la función renal es normal, se debe usar gadolinio para demostrar completamente la extensión del HI y para detectar hemangioma subglótico, periorbitario e intracraneal.

Otros hemangiomas segmentarios que pueden presentar malformaciones asociadas son los localizados en la parte baja del tronco y los miembros inferiores, particularmente los que se encuentran en el área lumbosacra, tienen alto riesgo de asociarse con trastornos genitourinarios y disrafismo espinal.

Estas anomalías se engloban bajo el acrónimo "LUMBAR": HI ubicado en la parte inferior del cuerpo y otros defectos cutáneos (hipertriosis, fibromas blandos, hoyuelos, lipomas, colas y pseudocolas), anomalías urogenitales y ulceración, mielopatía, deformidades óseas, malformaciones anorrectales y anomalías arteriales y renales. Los HI en éste síndrome son casi invariablemente segmentarios, que se extienden a la línea media, se ubican en

la región lumbosacra o perineal. La mielopatía, particularmente el disrafismo espinal, es la anomalía extracutánea más común(1)(7).



Ilustración 16. HI segmentario sobre área lumbosacra en una beba con alteración espinal (médula anclada).

Cordisco MR. Part II, Cap. 8: Hemangiomas and associated structural defects. Vascular Anomalies in Childhood. Ny, Rochester: Pierre Fabre Dermatologie; 2016. 1–603.

En algunos casos los HI en esta zona son voluminosos, pero no es el tamaño sino la localización lo que hace sospechar asociaciones malformativas espinales. En estos casos la presencia de una desviación del pliegue glúteo es un signo de alta sospecha de disrafismo espinal subyacente. En raras ocasiones, puede haber crecimiento excesivo de una extremidad afectada(7).

En pacientes en los que existe riesgo de síndrome LUMBAR, la ecografía espinal debe realizarse en los primeros 3 meses de edad, junto con la ecografía doppler de abdomen y pelvis se utilizan como métodos de detección inicial de anomalías.

De todas las complicaciones asociadas a HI lumbosacros, la presencia de médula anclada puede ser el diagnóstico más dificultoso, ya que los signos y síntomas pueden no manifestarse hasta los 3 años de vida, momento en que

los cambios neurológicos son irreversibles, es por ello que si persiste una alta sospecha de anomalías espinales, por los hallazgos ecográficos o por la presencia de marcadores asociados de disrafismo (p. Ej. hoyuelo sacro, apéndice de la piel, mechón de pelo y lipoma), la RMI es una modalidad de diagnóstico más sensible y de certeza y se necesita contraste para evaluar los componentes vasculares(7)(1).

Complicaciones potencialmente serias

Las lesiones que ponen en peligro la vida incluyen HI que provocan obstrucción de las vías respiratorias, HI hepáticos asociados a insuficiencia cardíaca congestiva de alto gasto e hipotiroidismo grave y, en raras ocasiones, HI ulcerados con sangrado profuso(4).

- La obstrucción de la vía aérea por un HI generalmente involucra la porción más estrecha de la vía aérea del niño, es decir, la subglotis, que a menudo resulta en síntomas de estridor y dificultad respiratoria.

Aunque la edad promedio al momento del diagnóstico es de aproximadamente 4 meses, los síntomas generalmente se presentan mucho antes pero a menudo se confunden con crup infeccioso o inflamatorio o enfermedad reactiva de las vías respiratorias. Como resultado, los niños pueden presentar síntomas durante varias semanas antes de que se haga un diagnóstico definitivo.

Aproximadamente la mitad de los bebés en quienes se diagnostican un HI en las vías respiratorias tienen además un HI cutáneo; y solo del 1% al 2% de los niños con HI cutáneo presentan un HI en la vía aérea.

El HI segmentario de la cara inferior (“distribución de la barba”, o sea, mandíbula y mentón) o el cuello anterior y los HI de la mucosa oral y/o faríngea, son los marcadores cutáneos de mayor riesgo para un HI de la vía aérea.

Sin reconocimiento o sin tratamiento, el rápido crecimiento de los HI de las vías respiratorias puede provocar la obstrucción completa de la vía aérea(23)(24).

- Los hemangiomas hepáticos (HH) pueden ser morfológicamente de tres tipos: focal, multifocal y difuso. Los HH focales con mayor frecuencia representan hemangiomas congénitos (es decir un tipo de tumor vascular distinto al HI), que se desarrolló y creció intraútero, mientras que los multifocales y difusos son verdaderos hemangiomas infantiles que cumplen su fase proliferativa después del nacimiento.

La mayoría de estos hemangiomas resuelven sin complicaciones. Sin embargo, en un grupo de pacientes, se pueden desarrollar síntomas graves, como distensión abdominal, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), anemia, trombocitopenia, ictericia secundaria a obstrucción biliar e insuficiencia hepática(25).

Otra complicación posible de los HH multifocales y difusos es un hipotiroidismo severo causado por la inactivación de las hormonas tiroideas por la enzima yodotironina deiodinasa tipo 3 presente en el tejido de hemangiomas.

Si bien los HH pueden encontrarse en niños que presentan o no hemangioma infantil en piel, a menudo se encuentran asociados con HI cutáneos múltiples. Se ha recomendado la ecografía abdominal de detección para pacientes con cinco o más lesiones cutáneas(26)(27).

Diagnóstico

La mayoría de los HI pueden diagnosticarse clínicamente. Por lo tanto, la solicitud de imágenes se realiza en situaciones especiales.

Los estudios de imágenes ayudan a distinguir entre malformaciones vasculares y otros tumores benignos o procesos neoplásicos más agresivos(7). Se recomienda realizar estos estudios en pacientes con:

- HI grandes de cabeza y cuello.
- HI del área mandibular inferior o “zona de la barba”
- HI localizados en la línea media sobre la médula espinal o en la zona lumbosacra
- HI perineales extensos
- Sospecha de anomalías anatómicas asociadas
- Hemangiomatosis neonatal
- HI segmentarios
- HI profundos
- HI de presentación atípica(21)(1).

Además de los estudios por imágenes, los hemangiomas localizados en áreas problemáticas, los que sufren complicaciones y los múltiples requieren un examen clínico cuidadoso y el manejo por un equipo interdisciplinario.

Ecografía

La ecografía y ecografía doppler color son técnicas no invasivas que reflejan el patrón característico de alto flujo que tienen los HI. También resultan útiles para diferenciar hemangiomas profundos (que tienen poca expresión clínica en piel) de otros tumores sólidos o malformaciones vasculares. No obstante este procedimiento es operador dependiente y no muestra la extensión de la lesión(7).

También tiene indicación de ecografía abdominal aquellos casos con 5 o más HI cutáneos (hemangiomatosis neonatal), para detectar hemangiomas hepáticos (grado B, recomendación moderada)(1)(21).

Los hemangiomas hepáticos focales, múltiples y difusos casi siempre requieren evaluaciones especiales y tratamiento, ya que pueden comprometer la función hepática y en algunos casos ocasionar insuficiencia cardíaca(21).

La detección temprana de estas lesiones permite una mejor monitorización e inicio precoz del tratamiento.

Resonancia magnética

En algunas ocasiones además de la ecografía doppler, que siempre se hace como primer estudio, es necesario complementar con una resonancia magnética (RMI).

Se necesita contraste para evaluar los componentes vasculares(1). En secuencias T1 sin gadolinio y T1 (con supresión de grasa) post gadolinio. La RMI muestra masas lobuladas bien circunscriptas con una señal de intensidad intermedia en T1 y moderadamente intermedia en T2.

En los hemangiomas infantiles de la línea media fronto-nasal la RMI nos permitirá descartar otras lesiones clínicamente similares como los gliomas y otros tumores que tienen conexión con las estructuras cerebrales como los encefalocelos.

Muchas veces resulta difícil diferenciar un HI de un tumor maligno altamente vascularizado. La historia clínica, el comportamiento biológico y las características de imagen consideradas en conjunto son extremadamente importantes en esta diferenciación.

En los casos de hemangioma segmentario facial o del cuero cabelludo grande (>5 cm de diámetro) que presenta riesgo de síndrome PHACE, está indicado la evaluación con RMI y/o angiografía por resonancia magnética (RMA) de la cabeza y el cuello (incluyendo el arco aórtico y los orígenes

braquiocefálicos) y la ecocardiografía. Así mismo, en los hemangiomas ubicados en región lumbosacra, si existe una alta sospecha de anomalías espinales por la presencia de otras lesiones cutáneas marcadoras de disrafismo (p. Ej., Hoyuelo sacro, apéndice de la piel, mechón de pelo y lipoma) a pesar de que la ecografía de columna (siempre realizada antes de los 6 meses de vida) sea normal, la RMI es una modalidad de diagnóstico más sensible para descartar con certeza anomalías espinales(1)(7).

Si se piensa que existe la probabilidad de anomalías estructurales asociadas, se está frente a casos que requieren del trabajo de un grupo multidisciplinario, para determinar qué imágenes son las más apropiadas y qué otros estudios deberían ser realizados.

Tomografía computarizada

La tomografía computarizada (TC) no es la modalidad de elección para la obtención de imágenes de HI porque la calidad de la imagen es inferior e involucra radiación ionizante, lo que debe evitarse en niños, particularmente en bebés pequeños, a menos que sea absolutamente necesario. Las ventajas de este estudio son que puede realizarse en menor tiempo y no requiere sedación(1).

La TC muestra a los HI como masas homogéneas con grandes vasos nutrientes con refuerzo persistente e intenso luego de la administración del material de contraste(7).

Biopsia

El estudio histopatológico sumado a los marcadores inmunohistoquímicos que lo caracterizan, pueden ser necesarios para diferenciar al HI de otros tumores vasculares y también de tumores de partes blandas que pueden estar altamente vascularizados como los miofibromas y rabdomyosarcomas, entre otros(7).

En la histopatología, se observa a nivel de la dermis superficial y media una proliferación de vasos con endotelios prominentes y lumen dilatado. El HI en fase proliferativa presenta abundantes células endoteliales prominentes, hiperplásicas y vasos sanguíneos rudimentarios, con arquitectura incompleta, además de dendrocitos dérmicos y mastocitos. En la fase involutiva del HI hay aumento de cuerpos apoptóticos, aplanamiento de las células endoteliales con lumen vascular dilatado y formación de tejido fibroadiposo entre los vasos(22)(7).

Volvemos a enfatizar la importancia de contar con los marcadores inmuohistoquímicos GLUT 1, antígeno de Lewis Y (LeY), el receptor II FC gamma (FcγRII) y la merosina, que confirman el diagnóstico de hemangioma infantil.

Otros estudios

En pacientes con extensos hemangiomas cutáneos o en aquellos con hemangiomatosis hepática debe realizarse screening de la función tiroidea. En estos pacientes se hallaron niveles elevados de 3 yodotironina desyodinasas (D3), enzima que inactiva la tiroxina (T4) transformándola en triyodotironina (T3), por lo que requerirían altas dosis de T4(7).

Diagnósticos diferenciales

En la mayoría de los casos el diagnóstico es clínico, basado en el examen físico y el interrogatorio. En una minoría de los pacientes, el diagnóstico no es tan simple y se requieren estudios complementarios por imágenes o biopsia.

Debe tenerse en cuenta que un HI, ya sea superficial, mixto o profundo, es blando, indoloro, con leve aumento de temperatura, no pulsátil y con las características ya explicadas en cuanto a su historia natural de aparición en las primeras semanas de vida y proliferación seguida de estabilización e involución, que las diferencian de las malformaciones vasculares. Cuando no se cumplen estas características, se debe sospechar que puede tratarse de otra patología(21)(7).

Los HI subcutáneos o profundos, con pocas manifestaciones en piel, como ocurre con los hemangiomas parotídeos, a veces son un desafío diagnóstico, ya que es particularmente difícil diferenciarlos de otros tumores vasculares, ciertas malformaciones vasculares y otros tumores de estirpe no vascular. Muchos de estos imitadores tienen un pronóstico clínico muy diferente y la intervención temprana para limitar las secuelas es crucial(35).

Otros Tumores vasculares:

Hemangiomas congénitos: Rápidamente Involutivos (RICH), Parcialmente Involutivos (PICH) y No Involutivos (NICH)

A diferencia de los hemangiomas infantiles, que son muy comunes, los hemangiomas congénitos (HC) son tumores vasculares poco frecuentes(18).

Se presentan como tumores eritemato-violáceos con áreas grisáceas surcadas por telangiectasias y rodeadas de un halo pálido(21).

Si bien se asemejan en su aspecto clínico a los HI, presentan tres diferencias importantes: (I) se desarrollan por completo intraútero, esto se puede evidenciar desde las 12 semanas de gestación por ecografía, y no experimentan ningún tipo de proliferación postnatal; (II) Los RICH (hemangiomas congénitos rápidamente involutivos) involucionan entre los 12 y

14 meses de vida, mientras que los PICH (hemangiomas congénitos parcialmente involutivos) involucionan parcialmente y los NICH (hemangiomas congénitos no involutivos) no involucionan, por el contrario, crecen en proporción con el niño; y (III) estos tumores son negativos para GLUT-1(8).

Los RICH, generalmente son tumores grandes muy vascularizados que pueden asociarse con trombocitopenia transitoria y coagulopatía de consumo(37).

Tanto los RICH como los NICH tienen una apariencia histopatológica similar compuestos de agregados lobulares de capilares, con luces capilares abiertas y de forma irregular. Estos lóbulos están separados por tejido fibroso que contiene grandes vasos venosos, arteriales o de tipo linfático. La inmunohistoquímica es positiva para CD34, CD31, y negativa para GLUT-1.

Ya que los hemangiomas congénitos tienen un completo desarrollo prenatal, es posible detectarlos mediante estudio ecográfico doppler obstétrico, evidenciándose gran vascularización y vasos de flujo rápido(22)(7).

Angioma en penacho

El angioma en penacho o Tufted Angioma (TA) es un tumor vascular benigno y raro de la infancia. El 15% es congénito y la mayoría se evidencia antes de los 5 años de vida(7)(38).

Clínicamente se manifiesta como una placa infiltrada de varios centímetros de diámetro, de color rojo oscuro a violáceo, superficie lisa y consistencia firme. Otras formas de presentación comprenden la presencia de neoformaciones vasculares violáceas en su superficie. Es frecuente que se observe aumento de vello, hiperhidrosis e incremento de sensibilidad local(7)(39). Cuando se presenta como una lesión más superficial y eritematosa, puede confundirse con una malformación capilar o con un HI segmentario, por lo tanto, la biopsia es necesaria para confirmar el diagnóstico(40).

La mayoría de estos tumores se encuentran en la parte superior del tronco y tercio proximal de extremidades, pero puede aparecer en cualquier sitio, aunque es infrecuente la localización facial. Su tamaño varía entre unos cuantos milímetros y 10 a 20 centímetros(38).

Histológicamente se caracteriza por lóbulos de capilares dispersos dentro de la dermis y a veces en el tejido celular subcutáneo en un patrón denominado "en balas de cañón"(7)(39).

El grado significativo de superposición clínica e histológica entre el angioma en penacho o Tufted Angioma (TA) y el hemangioendotelioma kaposiforme (HEK) y la asociación de estas dos entidades con el síndrome de Kasabach-Merritt (SKM) sugieren que el TA o angioma en penacho es una forma moderada del HEK(38).

Tanto en el HEK como en el TA la inmunomarcación con GLUT-1 es negativa, lo que permite distinguirlos con facilidad de los HI, aunque sea en una muestra de tejido escaso(7).

Hasta el 10% de los TA desarrolla el fenómeno de Kasabach-Merritt (FKM), una coagulopatía de consumo caracterizada por trombocitopenia profunda, hipofibrinogenemia y anemia microangiopática con hasta un 24% de mortalidad(39).

Hemangioendotelioma kaposiforme

El HEK es un tumor vascular poco frecuente que afecta a niños pequeños. Puede localizarse superficialmente en la piel sobre todo en las extremidades, cabeza, tronco, o más profundamente en retroperitoneo, mediastino, hueso u otros órganos. Se caracteriza por ser un tumor localmente agresivo(37). A nivel de piel, se presenta como una masa infiltrativa de tejido blando, firme al tacto, de color eritematoso o purpúrico.

Aunque es un tumor benigno, puede asociarse con morbilidad y mortalidad severa, ya que hasta el 70% de los pacientes sufren el fenómeno de

Kasabach-Merrit(41). Por lo tanto es el tumor vascular que más se asocia a esta coagulopatía.

A diferencia de los HI, los HEK a menudo son tumores infiltrativos con crecimiento prolongado, grandes y exofíticos al nacer, que presentan bordes mal definidos. Otra diferencia con los HI, es que los HEK con muy poca frecuencia experimentan regresión espontánea(35).

Histológicamente se asemeja al angioma en penacho con lóbulos tumorales más grandes y confluentes, con un patrón más infiltrante. Ambos tumores expresan localmente marcadores endoteliales linfáticos (podoplanina, Prospero homeobox 1 [Prox-1]) pero no expresan GLUT-1(37). Sin embargo, si está presente el fenómeno de Kassabach-Merrit o si existe un riesgo potencial de sangrado, se puede omitir la biopsia ya que este fenómeno es exclusivamente secundario al HEK o angioma en penacho pero nunca se encuentra asociado a HI.

Granuloma piógeno

El granuloma piógeno (PG), también conocido como "hemangioma capilar lobular", es el tumor vascular benigno más común en la infancia luego del HI, con una prevalencia estimada de 0.5 a 1%. Alrededor del 12% de todos los casos se presentan luego de los 4 meses de edad y es muy raro en bebés menores de 3 meses(3). A diferencia del HI, el PG es un tumor adquirido.

Los factores predisponentes incluyen malformaciones vasculares (particularmente manchas de vino de oporto) e irritación de la piel secundaria a infección, eccema, picaduras de insectos, quemaduras, traumatismos mecánicos y terapia con retinoides orales(36).

Es una neoformación esférica, muy friable, de color rojo intenso, superficie lisa y brillante que mide entre 1 y 3 cm de diámetro. Se localiza en mayor medida en cara, dedos y dorso de manos, y con menos frecuencia en tronco y mucosa oral. Se han reportado tanto PG disseminados como agminados. Estos tumores tienen un elevado riesgo de sangrado por contacto.

La etiología del PG no se comprende completamente, aunque las características clínicas y microscópicas sugieren neovascularización reactiva.

Es importante aclarar que "granuloma piógeno" es un nombre inapropiado ya que este tumor no es ni piógeno ni granulomatoso. El estudio histológico muestra un tumor capilar lobular bien delimitado e inmerso en un estroma edematoso, con un infiltrado inflamatorio mixto. La superficie está ulcerada o recubierta por una epidermis aplanada y la base de la lesión se encuentra rodeada por un collarate epidérmico(42).

Tumores de partes blandas, de estirpe no vascular:

Miofibroma infantil

El miofibroma infantil es un tumor benigno raro de la infancia, de origen miofibroblástico. Al igual que los HI, pueden ser rojos, violáceos o azules. En algunos casos pueden tener telangiectasias superficiales o pueden ulcerarse, otra característica similar a los HI. Sin embargo, a diferencia de los HI, los miofibromas tienden a ser tumores firmes y generalmente están presentes al nacer(43).

El 80% de los pacientes presentan lesiones solitarias. Más de la mitad de las lesiones se presentan al nacer o poco después y el 90% tienen su inicio antes de los 2 años de edad(35).

Los miofibromas infantiles se presentan como nódulos o tumores bien circunscritos, firmes al tacto, de 1 a 5 cm de diámetro. Pueden localizarse en cualquier parte del cuerpo, pero tienen predilección por la cabeza, el cuello y el tronco.

Como métodos de estudio, la ecografía no muestra la vascularización importante que se ve en los hemangiomas infantiles y la RMI resalta la afectación de los tejidos blandos, por lo cual aporta más datos. Tienen una histología muy característica que confirma el diagnóstico. Los miofibromas tienen células fusiformes dispuestas en haces entrelazados o con disposición

verticilada, con un patrón característico denominado “en asta de ciervo”. En la inmunohistoquímica presenta Vimentina (+)(35).

Rabdomiosarcoma

El rabdomiosarcoma es una neoplasia de alto grado de malignidad casi exclusiva de la edad pediátrica, que se origina en células mesenquimáticas embrionarias destinadas a formar músculo estriado.

Se manifiesta como una tumoración subcutánea o exofítica, dura, infiltrante, de coloración rojo violácea, muy vascularizada, con telangiectasias en su superficie y crecimiento agresivo. El rabdomiosarcoma puede confundirse con otros tumores, principalmente con hemangiomas infantiles subcutáneos, en los que la piel subyacente puede tener un discreto tinte azulado o ser de color normal(14).

Es el sarcoma de partes blandas más común de la niñez. Puede localizarse en cualquier sitio de la anatomía donde haya tejido mesenquimatoso que no sea hueso y se disemina a pulmones, médula ósea, huesos y ganglios linfáticos. Las metástasis cutáneas a veces son la manifestación inicial de la enfermedad. Los sitios primarios más frecuentes son extremidad cefálica, cuello, aparato genito-urinario y extremidades(7).

Fibrosarcoma congénito infantil

El fibrosarcoma congénito infantil (FSCI) es un tumor mesenquimático raro que representa menos del 1% de todos los cánceres infantiles, pero es el tipo más común de sarcoma de tejidos blandos en niños menores de 1 año(44). Por lo general, se presenta dentro de los primeros 5 años de vida y se ubica con mayor frecuencia en la región proximal de las extremidades.

La apariencia clínica de los FSCI puede variar, pero a menudo se los describe como nódulos o tumores rojos o violáceos opacos que generalmente son firmes y están presentes al nacer(35). Debido a que crecen rápidamente, los FSCI pueden ulcerarse, pudiendo confundirse con un HI ulcerado.

El FSCI se puede diferenciar del HI mediante técnicas histopatológicas, inmunohistoquímicas y de reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa (RT-PCR)(44).

Dermatofibrosarcoma protuberans

El Dermatofibrosarcoma Protuberans (DFSP) es un tumor cutáneo raro de origen fibrohistiocítico. Su aparición en niños es poco frecuente y los casos congénitos son aún más raros(45).

Estas lesiones generalmente aparecen en la infancia como nódulos o placas solitarios, de consistencia dura, rosados o azules. Pueden desarrollar una textura deprimida o esclerótica y generalmente son asintomáticos y de crecimiento lento.

Se caracteriza por ser una neoplasia dérmica infiltrativa de crecimiento lento con poco potencial metastásico. Generalmente se presenta en tronco, seguido de región proximal de extremidades, cabeza y cuello(35).

Su diagnóstico es muy difícil a menos que se realice una biopsia. Comúnmente se diagnostica erróneamente o, a menudo, mucho después de la presentación inicial(45).

La histología evidencia una neoplasia infiltrante compuesta de fascículos entrelazados de células fusiformes, rodeadas de estroma mucinoso que generalmente se ubican en un patrón en espiral. Estas células se tiñen positivamente para CD34 y negativas para CD31, S100 y factor XIIIa. En la RMI se observa como una masa bien delimitada, superficial con baja señal en T1(35).

Tratamiento

Para la mayoría de los pacientes el control clínico cercano es la única terapia por lo que es de suma importancia explicar cuál es el curso natural de la lesión, así como el pronóstico en cada consulta y caso en particular, aclarando las dudas y conteniendo a la familia.

Si bien es cierto que los HI proliferan durante períodos de tiempo variables y en diversos grados, se sabe que el crecimiento más rápido generalmente ocurre entre 1 y 3 meses de edad cronológica, por lo que las visitas frecuentes durante los primeros meses, la medición y la obtención de fotografías del HI son útiles para objetivar el crecimiento(21)(1).

El tratamiento debe ser individualizado de acuerdo al tamaño de la lesión, la morfología, la localización, el ritmo de crecimiento, la presencia o posibilidad de complicaciones, la desfiguración estética, la edad del paciente y el tiempo de evolución del hemangioma infantil.

El HI es un tumor que presenta una ventana de oportunidad, en la que intervenir a tiempo puede prevenir el desarrollo de secuelas. Las decisiones con respecto a la intervención deben basarse en la estadificación del riesgo, incluida la edad del niño al momento de la consulta, consideraciones de salud (como prematuridad), sitio anatómico, el tamaño del HI, posibles complicaciones y también el consentimiento de los padres(1).

El tratamiento sistémico está indicado en las siguientes situaciones:

- HI obstructivos (ojos, vía aérea, tracto anogenital)
- HI ulcerados
- HI faciales extensos
- HI de localización cervicofacial o centrofacial, sobre todo los de la punta de la nariz y el labio inferior, ya que son desfigurantes
- HI que comprometen funciones vitales como audición, alimentación y respiración
- HI con fase de crecimiento prolongada
- HI que comprometen la vida del paciente

- Hemangiomas hepáticos múltiples, difusos o de gran tamaño(7)(21)(17)(46)

Propranolol

El propranolol oral, un antagonista no selectivo de los receptores β -1 y β -2 adrenérgicos, es el agente de primera línea para los HI que requieren tratamiento sistémico (grado A, recomendación fuerte)(17)(47).

Previo a la administración de esta droga, debe realizarse un control cardiológico con electrocardiograma para descartar alguna patología cardíaca que contraindique su utilización.

La dosis varía entre 2-3 mg/kg/día durante al menos 6 meses, a menos que haya efectos adversos o comorbilidades que requieran una dosis más baja(47)(1). En los niños menores de 1 mes se comienza a 1 mg/kg/día con monitoreo las primeras 48 hs y luego se va aumentando gradualmente por semana.

Los mecanismos precisos de acción del propranolol sobre los HI no están claros, pero se ha propuesto que pueden atribuirse a vasoconstricción, inhibición de la angiogénesis, inducción de apoptosis, inhibición de la producción de óxido nítrico y regulación del sistema renina-angiotensina(48).

El efecto del propranolol es muy rápido y a los pocos días de la administración se ve el aclaramiento y disminución de la consistencia del tumor(5)(21).

Los efectos adversos (EA) observados con más frecuencia abarcan trastornos del sueño, frialdad de extremidades, síntomas gastrointestinales y agitación. En estudios en los que se presentaron EA más graves como bloqueo aurículo-ventricular, bradicardia, hipotensión, broncoespasmo o hiperreactividad bronquial y convulsiones relacionadas con hipoglicemia, estos se manejaron disminuyendo las dosis o con la interrupción temporal o permanente del propranolol(49).

La hipoglicemia ocurre con poca frecuencia y se puede minimizar con la educación adecuada de los padres sobre la importancia de administrar la droga durante o inmediatamente después de la alimentación y de suspender temporalmente la terapia durante los períodos de ayuno prolongados (≥ 8 horas) o ante la presencia de vómitos(1).

En un 10 a un 25% de pacientes puede suceder un nuevo crecimiento de la lesión durante la disminución gradual de la dosis o al suspender el tratamiento y esto puede ocurrir incluso, después de los 6 meses de terapia(47)(50). Este efecto se observó con más frecuencia en pacientes de sexo femenino, HI profundos y niños menores de 9 meses de edad(50). Por este efecto de recidiva al suspenderlo, si el niño no presenta efectos indeseables, el tratamiento puede prolongarse hasta el año(21).

Contraindicaciones	Efectos adversos potenciales	
	Comunes	Poco frecuentes
Bradicardia sinusal		
Hipotensión	Trastornos del sueño	Hipoglicemia
Bloqueo cardíaco de 2° y 3° grado	Frialdad de manos y pies	Hipotensión
Falla cardíaca descompensada	Hiperreactividad bronquial	Broncoespasmo severo
Shock cardiogénico	Diarrea	Bradicardia
Asma o antecedente de broncoespasmo		
Hipersensibilidad conocida al propranolol		
Feocromocitoma		

Tabla 5. Propranolol: contraindicaciones y efectos adversos.

Adaptado de: Vivar KL, Mancini. AJ. *Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis, Associations, and Management. Indian J Paediatr Dermatol. 2018;19(4):293–303.*

Timolol

El maleato de timolol tópico, un inhibidor no selectivo del receptor β -adrenérgico, se ha utilizado en el tratamiento del glaucoma pediátrico como agente de primera línea durante varias décadas.

Se recomienda aplicar 1 gota de maleato de timolol al 0,5% gel dos veces al día para el tratamiento de HI superficiales pequeños, localizados, no ulcerados, sin afección de mucosas o para aquellos pacientes en los cuales el tratamiento sistémico está contraindicado(51)(11)(1)(5).

En un estudio de cohorte, retrospectivo, multicéntrico, evaluaron 731 pacientes tratados con timolol tópico y encontraron disminución de tamaño y aclaramiento del color principalmente en HI superficiales menores de 1 mm de profundidad(51).

Los efectos adversos incluyen irritación local y posiblemente broncoespasmo, aunque en general ha sido muy bien tolerado(4).

Si bien se ha planteado la preocupación por la absorción sistémica del timolol después de la aplicación cutánea, especialmente en lactantes prematuros, ya que el timolol tiene una potencia significativamente mayor en el bloqueo del receptor β que el propanolol(5), hay un estudio realizado en el año 2018 que compara el uso de propanolol oral vs timolol tópico en HI superficiales y en el que se observó menos EA sistémicos en pacientes que recibieron timolol que en aquellos que recibieron propanolol. Este estudio proporcionó evidencia suficiente para elegir el timolol tópico como la terapia de primera línea para los HI superficiales(52).

Corticoides

Antes del descubrimiento del efecto del propanolol sobre la HI, los corticosteroides sistémicos eran la terapia estándar. Actualmente, se usan como tratamiento alternativo en pacientes con contraindicaciones o falta de respuesta al tratamiento con propanolol, así como complemento en el tratamiento de algunos HI ulcerados (grado B, recomendación moderada)(1)(5).

Se puede utilizar prednisolona o prednisona oral a una dosis de 2-3 mg/kg/día durante 4 a 12 semanas seguido de una disminución gradual y la finalización de la terapia entre los 9 y 12 meses de edad(1)(5).

Los corticosteroides intralesionales, tales como triamcinolona y/o betametasona, pueden utilizarse de forma seleccionada para el tratamiento de HI focales voluminosos o en ciertas ubicaciones anatómicas críticas, como por ejemplo el labio o la nariz(4)(1)(5).

Terapia quirúrgica

Existen ciertas localizaciones anatómicas, que independientemente del tamaño de la lesión, son menos plausibles de resolverse por completo con involución espontánea, como los HI de punta de la nariz, los de labio superior e inferior, los de párpados superior e inferior y los del área parotídea. Además, las lesiones con componente profundo, por lo general dejan un tejido residual fibroadiposo(7).

Compromiso del eje visual
Obstrucción de la vía aérea
Ulceración o dolor
Insuficiencia cardíaca
Déficit funcional
Trastornos en el desarrollo psicosocial
Retraso del crecimiento

Tabla 6. Indicaciones de tratamiento quirúrgico temprano.

Cordisco MR. Part II, cap. 14: Surgical management of hemangiomas of the head and neck. Vascular Anomalies in Childhood. Ny, Rochester: Pierre Fabre Dermatologie; 2016. 1–603.

El momento oportuno para elegir un tratamiento quirúrgico es clínicamente importante, ya que muchas lesiones crecen con rapidez y causan secuelas funcionales relevantes, como obstrucción de la vía aérea o del eje visual. Para estos casos, puede ser necesaria una reparación quirúrgica

temprana que permita eliminar estas lesiones y restaurar la función perdida. También se optará por este tratamiento cuando existe preocupación sobre el compromiso en la función de un órgano vital(7)(5)(53)(4)(12).

La decisión de un tratamiento quirúrgico reparador debe consensuarse en su totalidad con los padres del niño. Teniendo presente que el diagnóstico correcto y el tratamiento oportuno de estas lesiones garantiza y previene un estrés psicológico y funcional en estos niños y en su entorno(7).

CONCLUSIÓN

Un recién nacido o lactante pequeño con una lesión vascular siempre genera un desafío para el profesional que está frente al niño. Reconocer como dermatólogos la clínica y el comportamiento biológico de los hemangiomas infantiles es fundamental, para tranquilizar a los padres y hacer el seguimiento correcto del paciente. La mayoría de las veces no es necesario utilizar métodos invasivos para el diagnóstico y pocos son los casos que necesitan tratamiento.

La revisión del tema me ha permitido profundizar en las situaciones especiales que puede haber malformaciones asociadas y complicaciones y reconocer las indicaciones precisas de tratamiento.

El propanolol como primera línea terapéutica ha revolucionado el curso de los hemangiomas infantiles que requieren ser tratados. Es una droga efectiva y que demostró ser segura a largo plazo y fundamentalmente hizo posible reemplazar las altas dosis de corticoides con los efectos indeseables que implican en un niño pequeño en crecimiento.

Finalmente, esto ha hecho posible también evitar las desfiguraciones estéticas y mejorar el impacto psicosocial en los niños y su familia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475.
2. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Al. E. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):120–6.
3. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet*. 2017;390(10089):85–94.
4. Vivar KL, Mancini. AJ. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis, Associations, and Management. *Indian J Paediatr Dermatol*. 2018;19(4):293–303.
5. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(2):437–59.
6. López Almaraz R, López Gutiérrez JC, Belendez Bieler, C. et al. Tumores vasculares en la infancia. *An Pediatr*. 2009;72(2):1–15.
7. Cordisco MR. *Vascular Anomalies in Childhood*. Ny, Rochester: Pierre Fabre Dermatologie; 2016. 1–603 p.
8. Sadick M, Müller-Wille R, Wildgruber M. Vascular Anomalies (Part I): Classification and Diagnostics of Vascular Anomalies. *Fortschr Röntgenstr*. 2018;190:825–35.
9. ISSVA. ISSVA classification for vascular anomalies (approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018). 2018;(April 2014). Available from: <http://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>
10. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M et al. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res*. 2017;109(11):809–15.
11. Novoa M, Baselga E, Beltran, S. et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(4).
12. Yu Z, Cai R, Chang L, Qiu Y, Chen X, Chen Q, et al. Clinical and radiological outcomes of infantile hemangioma treated with oral propranolol: A long-term follow-up study. *J Dermatol*. 2019;46(5):376–82.
13. Castrén E, Salminen P, Gissler M, Stefanovic V, Pitkäranta A, Klockars T. Risk factors and morbidity of infantile haemangioma: preterm birth promotes ulceration. *Acta Paediatr Int J Paediatr*. 2016;105(8):940–5.
14. Gress S., Abad M.E., Angles V., Barabini L.N. et al. Consenso sobre

- Hemangiomas Infantiles 2016. Sociedad Argentina de Dermatología 2016 p. 1–32.
15. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: Incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014;170(4):907–13.
 16. Baselga Torres E., Bernabéu Wittel J., van Ezzo Arbolave D. L. et al. Consenso español sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr.* 2015;85(5):256–65.
 17. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174:855–65.
 18. Marilyn G, Liang MG FI. Infantile and congenital hemangiomas. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2014;23(4):162–7.
 19. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: Implications for management. *Pediatrics.* 2008;122(2):360–7.
 20. Haggstrom AN, Baselga E, Chamlin, Sarah L. et al. Localized infantile hemangiomas of the face and scalp: Predilection for the midline and periorbital and perioral skin. *Pediatr Dermatol.* 2018;00:1–6.
 21. Giachetti A, Sojo MM G-MR. Infantile Hemangiomas. *Arch Argent Pediatr.* 2013;111(6):537–45.
 22. Ballona-Chambergó R, Calderon-Castrat X, Velasquez-Valderrama F. Anomalías vasculares : Tumores y malformaciones vasculares. *Dermatol peru.* 2016;26(2):82–101.
 23. Darrow DH. Management of Infantile Hemangiomas of the Airway. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018;51(1):133–46.
 24. McCormick AA, Tarchichi T, Azbell C, Grunwaldt L JN. Subglottic hemangioma: Understanding the association with facial segmental hemangioma in a beard distribution. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2018;113:34–7.
 25. Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD et al. Risk factors for mortality in patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas. *J Pediatr Surg.* 2015;50(5):837–41.
 26. Rialon KL, Murillo R, Fevurly RD, Kulungowski AM, Zurakowski D, Liang M, et al. Impact of Screening for Hepatic Hemangiomas in Patients with Multiple Cutaneous Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2015;32(6):808–12.
 27. Li K, Wang Z, Liu Y, Yao W, Gong Y XX. Fine clinical differences between

- patients with multifocal and diffuse hepatic hemangiomas. *Pediatr Surg.* 2016;51(12):2086–90.
28. Ginguerra MA, Saito O, Fernandes JBVD, Castro DS MS. Clinical and Radiological Evaluation of Periorcular Infantile Hemangioma Treated With Oral Propranolol: A Case Series. *Am J Ophthalmol.* 2018;185:48–55.
 29. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP GB. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. 2018;93(3):405–11.
 30. Valdivielso-Ramos M, Torrelo A, Martin-Santiago, A. et al. Infantile hemangioma with minimal or arrested growth as the skin manifestation of PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2018;00:1–6.
 31. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Al. E. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr.* 2016;178:24–33.
 32. Chamlin SL, Mancini AJ, Lai JS et al. Development and validation of a quality-of-life instrument for infantile hemangiomas. *Invest Dermatol.* 2015;135(6):1533–9.
 33. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA Dermatology.* 2016;152(11):1239–43.
 34. Chang SJ, Yu W, Gu Y, Han Y, Shang Y, Chang L, et al. Location of infantile hemangioma is a predictor of volumetric sequelae after involution. *J Dermatol.* 2019;46(5):371–5.
 35. Brockman RM, Humphrey SR, Moe DC, North PE, King DM, Jensen JN, et al. Mimickers of Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol.* 2017;34(3):331–6.
 36. Hoeger PH, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part I: Benign vascular tumours other than infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2014;171(3):466–73.
 37. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular anomalies classification: Recommendations from the international society for the study of vascular anomalies. *Pediatrics.* 2015;136(1):e203–14.
 38. Colmenero I, Hoeger PH. Vascular tumours in infants. Part II: Vascular tumours of intermediate dignity and malignant tumours. *Br J Dermatol.* 2014;171(3):474–84.
 39. Young H. Lim, Carmen Fraile, Richard J. Antaya KAC. Tufted angioma with associated Kasabach Merritt phenomenon caused by somatic mutation in GNA 14. *Pediatr Dermatol.* 2019;00:1–2.

40. Feito-Rodríguez M, Sánchez-Orta A, De Lucas R, López-Gutiérrez JC, Ruiz-Bravo E, Baselga E, et al. Congenital tufted angioma: A multicenter retrospective study of 30 cases. *Pediatr Dermatol*. 2018;35(6):808–16.
41. Schmid I, Klenk AK, Sparber-Sauer M, Koscielniak E, Maxwell R, Häberle B. Kaposiform hemangioendothelioma in children: a benign vascular tumor with multiple treatment options. *World J Pediatr*. 2018;14(4):322–9.
42. Johnson EF, Davis DM, Tollefson MM, Fritchie K, Gibson LE. Vascular tumors in infants: Case report and review of clinical, histopathologic, and immunohistochemical characteristics of infantile hemangioma, pyogenic granuloma, noninvoluting congenital hemangioma, tufted angioma, and kaposiform hemangioendothelioma. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(4):231–9.
43. Bowen CD, Roberts JE, Dominguez AR KT. Large, exophytic mass on the scalp of a newborn. Solitary infantile myofibroma. Wiley Period Inc. 2015;32:865–6.
44. Kanack M, Collins J, Fairbanks TJ, Gosman A. Congenital-infantile fibrosarcoma presenting as a hemangioma a case report. *Ann Plast Surg*. 2015;74(Suplemento 1):S25–9.
45. Han HH, Lim SY, Park YM, Rhie JW. Congenital dermatofibrosarcoma protuberans: A case report and literature review. *Ann Dermatol*. 2015;27(5):597–600.
46. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol*. 2017;58(2):155–9.
47. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735–46.
48. Ji Y, Chen S, Xu C, Li L XB. The use of propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2015;(172):24–32.
49. LLéaute-Labrèze C, Boccara O, Degrugillier-Chopin C et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2016;138(4):e20160353.
50. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, et al. Rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics*. 2016;137(4):e20151754.
51. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2016;138(3).

52. Wu HW, Wang X, Zhang L, Zheng JW, Liu C, Wang YA. Topical timolol vs. Oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas. *Front Oncol.* 2018;8:1–6.
53. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Am Acad Pediatr.* 2015;136(4):e1060–104.