

Hemangioma da infância*

*Hemangioma of infancy**

Bernardo Gontijo¹Cláudia Márcia Resende Silva²Luciana Baptista Pereira³

Resumo: As novas classificações disponíveis e os modernos recursos diagnósticos por imagem não só permitiram a diferenciação entre os tumores e as malformações vasculares, mas também modificaram de forma substancial a abordagem e o tratamento dessas anomalias. O hemangioma da infância, o mais comum dos tumores vasculares dessa faixa etária e objeto deste trabalho, é revisto do ponto de vista de suas características clínicas e laboratoriais, diagnóstico diferencial e opções terapêuticas. Embora a conduta expectante permaneça como o tratamento de escolha para a maioria dos casos, o julgamento crítico é crucial para o emprego de outras modalidades terapêuticas.

Palavras-chave: hemangioma; hemangioma capilar; literatura de revisão.

Summary: *New classifications and availability of modern radiologic diagnostic tools have not only allowed a precise distinction between vascular tumors and vascular malformations but have also significantly modified management and treatment of these vascular anomalies. Hemangioma of infancy, the most common vascular tumor of this age and subject of this review, is approached from its clinical and laboratory features, differential diagnosis and therapeutic options. Although non-intervention remains the treatment of choice for the majority of cases, critical judgement is mandatory to decide whether other therapeutic modalities should be used.*

Key words: hemangioma; hemangioma, capillary; review literature.

INTRODUÇÃO

Por muitos séculos as lesões vasculares congênicas foram denominadas *nevus maternus*, refletindo a crença popular da participação da mãe nas lesões de seus filhos. Acreditava-se que emoções e desejos maternos poderiam imprimir uma marca nos recém-nascidos, e, dependendo da cultura de cada povoado, as mães eram culpadas por ingerir ou não determinadas frutas vermelhas ou outros tipos de alimento durante a gravidez, advindo daí os termos que adjetivavam as lesões como morango, framboesa, vinho do Porto e salmão.¹

Virchow, em 1863, foi quem classificou pela primeira vez as anomalias vasculares, com base em seu quadro microscópico, em angioma simples, cavernoso e racemoso.² Acreditava que cada um desses tipos poderia transformar-se em outro por proliferação celular ou dilatação de

INTRODUCTION

For many centuries congenital vascular lesions were denominated *nevus maternus*, reflecting a popular belief that mothers were responsible for their children's lesions. It was believed that emotions and maternal desires could print a mark on the newly born, and, depending on the culture of each region, the mothers were blamed for ingesting or not ingesting certain red fruits or other food types during the pregnancy, hence the terms describing the lesions as *strawberry, raspberry, port wine and salmon*.¹

Virchow, in 1863, classified the vascular anomalies for the first time, on the basis of their microscopic aspect, into simple, cavernous and racemosum angioma.² He considered that each one of these types could change into another by cellular proliferation or dilation of blood vessels. In 1877, Wegener, a student of Virchow, on the basis of

Recebido em 03.10.2003. / Received in October, 03rd of 2003.

Aprovado pelo Conselho Consultivo e aceito para publicação em 08.10.2003. / Approved by the Consultive Council and accepted for publication in October 08th of 2003.

* Trabalho realizado no Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG. / Work done at the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic, Dermatology Service of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, UFMG.

¹ Professor Adjunto - Doutor em Dermatologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais; Coordenador do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG. / Adjunct Professor- Ph.D. in Dermatology, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG); Coordinator of the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic, Dermatology Service, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, UFMG.

² Mestre em Dermatologia pela UFMG. Médica do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG. / Masters in Dermatology, UFMG. M.D. at the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic, Dermatology Service, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, UFMG.

³ Professora Assistente de Dermatologia da Faculdade de Medicina da UFMG. Mestre em Dermatologia pela UFMG. Docente do Ambulatório de Dermatologia Pediátrica do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da UFMG. / Assistant Professor of Dermatology, Faculty of Medicine, UFMG. Masters in Dermatology, UFMG. Member of teaching staff at the Pediatric Dermatology Outpatient Clinic, Dermatology Service, Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, UFMG.

©2003 by Anais Brasileiros de Dermatologia

vasos. Wegener, discípulo de Virchow, com base nos estudos deste, propôs em 1877 uma classificação semelhante para as alterações linfáticas que persistiu até fins do século XX: linfangioma simples, cavernoso e cistóide. Atribuía a gênese dessas lesões à inflamação e dilatação linfática, malformação ou proliferação endotelial.³

O termo hemangioma foi empregado durante anos, de forma ampla e indiscriminada, para designar anomalias vasculares totalmente distintas quanto a sua gênese, características clínicas e histopatológicas, evolução e prognóstico. Assim, hemangioma capilar ou em morango eram as expressões utilizadas para designar o que atualmente se conhece como a forma superficial do hemangioma da infância: um tumor, na acepção da palavra, provocado pela multiplicação das células endoteliais, presente ou não ao nascimento, com fases consecutivas de crescimento, paralisação e regressão, geralmente desprovido de maior significado clínico e de conseqüências na maioria das vezes cosméticas. Ao mesmo tempo, hemangioma plano era a denominação do que hoje é classificado como mancha em vinho do Porto: uma malformação vascular, na quase-totalidade dos casos presente ao nascimento, com crescimento proporcional ao desenvolvimento da criança, de caráter permanente, podendo associar-se a síndromes diversas. Além disso, adjetivos como cavernoso, um termo descritivo histológico e que deve ser preservado com esse fim, referiam-se a características clínicas como a cor azulada sugestiva de lesões profundas.¹ Dessa forma, lesões radicalmente diversas, como a forma profunda do hemangioma da infância (que regride espontaneamente) e as malformações vasculares do subcutâneo (que são permanentes), que apresentam em comum apenas a coloração azulada, eram igualmente caracterizadas como cavernosas. A nomenclatura confusa e a ausência de uma classificação adequada foram os principais responsáveis pelas dificuldades diagnósticas e terapêuticas das anomalias vasculares.

Em 1982, Mulliken e Glowacki propuseram uma nova classificação das lesões vasculares baseada nas manifestações clínicas, quadro histopatológico e história natural (Quadro 1), distinguindo-as em hemangiomas e malformações vasculares.^{4,5}

O hemangioma da infância é o tumor vascular mais comum nessa faixa etária. Entretanto, outros tumores vasculares, mais raros, têm sido descritos. Em função disso, em 1996, a classificação de Mulliken e Glowacki foi revista, e a nova classificação, adotada como oficial pela Sociedade Internacional para o Estudo de Anomalias Vasculares - ISSVA, divide as lesões vasculares em dois grupos: tumores e malformações vasculares.⁶ Os tumores vasculares são neoplasias da vasculatura (proliferação celular) e incluem hemangioma da infância, hemangioma congênito rapidamente involutivo, hemangioma congênito não involutivo, angioma em tufo, hemangioendelioma kaposiforme e granuloma piogênico. As malformações vasculares consistem em erros da morfogênese e são clas-

these studies, proposed a similar classification for the lymphatic alterations that was used until the end of the 20th Century: lymphangioma simplex, cavernosum and cysticum. It attributed the genesis of these lesions to lymphatic inflammation and dilation, and to endothelial malformation or proliferation.³

The term hemangioma was used for many years, in a wide and indiscriminate manner, to designate vascular anomalies that were totally different in terms of their genesis, clinical and histopathological characteristics, clinical course and prognostic. Hence, capillary or strawberry hemangioma were the expressions used to designate what is now known as the superficial form of hemangioma of childhood: a tumor, in the meaning of the word, caused by the multiplication of endothelial cells, that may or may not be present at birth, with consecutive phases of growth, stoppage and regression. They are usually of little clinical significance and in the majority of cases the consequences are only cosmetic. At the same time, hemangioma planum was the denomination that today is classified as port wine stain: a vascular malformation, almost always present at birth, with growth proportional to the child's development and with a permanent character that can be associated to several syndromes. Furthermore, adjectives such as cavernous, a histological descriptive term that should be reserved for this finality, referred to clinical characteristics such as the blue coloration suggestive of deep lesions.¹ In this way, lesions that are radically different, as in the case of the deep form of hemangioma of childhood (with spontaneous regression) and the subcutaneous vascular malformations (that are permanent), each presenting no more than a bluish coloration in common, were characterized equally as cavernous. The confusing nomenclature and absence of an appropriate classification were the main cause of the diagnostic and therapeutic difficulties surrounding vascular anomalies.

In 1982, Mulliken and Glowacki proposed a new classification for the vascular lesions based on the clinical manifestations, histopathological picture and natural history (Chart 1), distinguishing them into hemangiomas and vascular malformations.^{4,5}

The hemangioma of childhood is the most common vascular tumor in this age group. However, other vascular tumors, albeit rarer, have been described. Because of this, the classification by Mulliken and Glowacki was reviewed in 1996, and the new classification was adopted as official by the International Society for the Study of Vascular Anomalies - ISSVA. It divides the vascular lesions into two groups: tumors and vascular malformations.⁶ The vascular tumors are neoplasias of the vasculature (cellular proliferation) and include hemangioma of childhood, rapidly involuting congenital hemangioma, non-involuting congenital hemangioma, tufted angioma, kaposiform hemangioendelioma and pyogenic granuloma. The vascular malformations consist of errors in the morphogenesis and are

Quadro 1: Classificação das lesões vasculares segundo Mulliken e Glowacki (1982).
Chart 1: Classification according to Mulliken and Glowacki (1982).

Hemangiomas / <i>Hemangiomas</i>	Malformações / <i>Malformations</i>
Apresentam fase proliferativa e involutiva <i>Presenting proliferative and involution phases</i>	Malformações capilares, venosas, arteriais, linfáticas e fistulas sem fase proliferativa e involutiva <i>Malformations of capillaries, veins, arteries, lymphs and fistulae, without a proliferative and involution phase</i>
Proliferação das células endoteliais <i>Proliferation of the endothelial cells</i>	Ciclo das células endoteliais normal <i>Normal cycle of endothelial cells</i>
40% presentes ao nascimento, usualmente como uma mancha vermelha <i>Present at birth in 40%, usually with a red patch</i>	90% reconhecidas ao nascimento <i>Recognized at birth in 90%</i>
Crescimento pós-natal rápido e involução lenta <i>Rapid postnatal growth and slow involution</i>	Crescem proporcionalmente à criança <i>Grow proportionally with the child</i>
Razão sexo feminino:masculino - 5:1 <i>Female:male ratio - 5:1</i>	Razão sexo feminino:masculino - 1:1 <i>Female:male ratio - 1:1</i>

Fonte: Mulliken JB, Gloawacki, J, 1982 / *Source: Mulliken JB, Gloawacki, J, 1982*

sificadas de acordo com o vaso predominante (Quadro 2).^{6,7,8} Assim como todas as classificações, essa não é absoluta. Porém, sua simplicidade e relevância clínica possibilitaram um avanço importante na abordagem das anomalias vasculares.

Este artigo de EMC-D aborda especificamente o hemangioma da infância. Os demais tumores vasculares serão comentados de forma sumária no diagnóstico diferencial, e as malformações vasculares serão objeto do próximo capítulo da EMC-D neste periódico.

HEMANGIOMA DA INFÂNCIA

classified according to the predominant vein (Chart 2).^{6,7,8} *As in all classifications, it is not absolute. However, its simplicity and clinical relevance enabled an important advance in the management of vascular anomalies.*

This EMC-D (Continuing Medical Education - Dermatology) article specifically approaches hemangioma of childhood. The other vascular tumors will be commented on in summarized form in the differential diagnosis, and the vascular malformations will be the subject of the next chapter of EMC-D in this Journal.

HEMANGIOMA OF CHILDHOOD

Quadro 2: Tumores e malformações vasculares. / *Chart 2: Tumors and vascular malformations*

Tumores vasculares / <i>Vascular tumors</i>	Malformações vasculares / <i>Vascular malformations</i>	
Hemangioma <i>Hemangioma</i>	Simples <i>Simple</i>	Combinadas <i>Combined</i>
Hemangima congênito rapidamente involutivo <i>Congenital hemangioma rapid involuting-type</i>	Capilar (MC) <i>Capillary (MC)</i>	Fístula AV <i>Fistula AV</i>
Hemangioma congênito não involutivo <i>Non-involuting congenital hemangioma</i>	Linfática (ML) <i>Lymphatic (ML)</i>	MAV, MCV <i>MAV, MCV</i>
Granuloma piogênico <i>Pyogenic granuloma</i>	Venosa (MV) <i>Venous (MV)</i>	MCLV, MLV <i>MCLV, MLV</i>
Hemangioendotelioma kaposiforme <i>Hemangioendothelioma kaposiform</i>	Arterial (MA) <i>Arterial (MA)</i>	MCAV, MCLA <i>MCAV, MCLA</i>
Angioma em tufos <i>Tufted angioma</i>		

Fonte: Enjolras O,1997; Bruckner AL, Frieden IJ, 2003 / *Source: Enjolras O,1997; Bruckner AL, Frieden IJ, 2003*

É o tumor mais comum da infância, ocorrendo em 10 a 12% das crianças com um ano de idade e atingindo até 30% daquelas com peso muito baixo ao nascimento (menos de 1.000g).⁹ O risco de hemangioma é 10 vezes maior nas crianças cujas mães foram submetidas à biópsia de vilos coriônicos durante a gravidez,¹⁰ e é nítida a predileção pelo sexo feminino em razão que varia de 3:1 até 7:1.^{11,12} Cerca de 80% dos pacientes apresentam lesões únicas, sendo rara a presença de quatro ou mais lesões. A pele é o órgão mais comumente acometido, e as regiões da cabeça e do pescoço (60%), e o tronco (25%) são as mais afetadas.^{12,13,14} O tamanho pode variar de poucos milímetros até vários centímetros.

QUADRO CLÍNICO

A apresentação clínica varia de acordo com tamanho da lesão, local acometido, profundidade e estágio de evolução. Em geral ausente ao nascimento, o hemangioma da infância torna-se aparente já nos primeiros dias de vida. Uma lesão inicial, conhecida como lesão precursora (Figura 1), está presente em percentual que varia de 30% a 50% dos casos ao nascimento e pode apresentar-se clinicamente sob a forma de uma mancha anêmica, mancha eritematosa e/ou equimótica, pequeno agrupamento de pápulas vermelho-vivo ou ainda telangiectasias circundadas ou não por um halo anêmico.¹⁵ O crescimento é rápido, e mais de 90% dos hemangiomas estão bem evidentes ao término do primeiro mês de vida.^{1,15,16,17} Hemangiomas mais profundos (subcutâneo) podem tornar-se aparentes mais tardiamente, alguns meses após o nascimento.^{8,12,13} Em raras situações, ao nascimento, o hemangioma apresenta-se como lesão ulcerada cujo componente angiomasioso aparece posteriormente ou como lesão tumoral parcialmente desenvolvida e que também apresenta crescimento pós-natal rápido.^{16,18,19,20}

Podem ser divididos em superficiais, profundos ou combinados de acordo com sua aparência clínica.^{21,22} Os superficiais (50-60% dos casos)^{15,23} são bem delimitados, de cor vermelho-vivo, nodulares ou em placa, com pele normal ao redor, por vezes de aspecto semelhante a um morango (Figura 2). Normalmente restritos à derme papilar e reticular, revelam-se à palpação como uma massa firme, pouco compressível, podendo apresentar aumento da temperatura no local. Com a regressão da lesão, a cor avermelhada vai clareando, do centro para a periferia, adquirindo um tom azul-acinzentado.^{9,24} Eventualmente podem ter aparência macular, com a pele levemente elevada, sendo confundidos com a malformação



Figura 1: Lesão precursora: mácula eritematosa com telangiectasias

This is the most common tumor of childhood, occurring in 10 to 12% of children with one year of age and involving up to 30% of those with very low birth weight (less than 1,000 g).⁹ The risk of hemangioma is 10 times higher in children whose mothers were submitted to biopsy of the chorionic villi during pregnancy,¹⁰ and there is a clear feminine bias with a ratio that varies from 3:1 to 7:1.^{11,12} About 80% of the patients present single lesions and the presence of four or more lesions is rare. The skin is the organ most commonly involved, and particularly in areas of the head and neck (60%), and the trunk (25%).^{12,13,14} The size can vary from a few millimeters to several centimeters.

CLINICAL PICTURE

The clinical presentation varies according to the size of the lesion, location, depth and stage of clinical course. In general absent at birth, hemangioma of the childhood becomes apparent within the first days of life. An initial lesion, known as a precursory lesion (Figure 1), is present in a percentage that varies from 30 to 50% of the cases at birth and can present clinically in the form of an anemic stain, erythematous and/or ecchymotic patch, a small group of bright-red papules or even telangiectasia that may or may not be surrounded by an anemic halo.¹⁵ The growth is fast, and over 90% of the hemangiomas are very evident by the end of the first month of life.^{1,15,16,17} More profound hemangiomas (subcutaneous) become apparent later, generally several months after birth.^{8,12,13} In rare situations, the hemangioma presents at birth as an ulcerated lesion whose angiomasious component appears later or as a partially developed tumoral lesion and that also presents fast post-natal growth.^{16,18,19,20}

They can be divided into superficial, profound or combined according to their clinical appearance.^{21,22} The superficial form (50-60% of the cases)^{15,23} have well-defined borders, with a bright red color and nodular or in plaques, with normal surrounding skin, often with an aspect similar to a strawberry (Figure 2). They are usually restricted to the papillary and reticular dermis, on palpation they have a firm, only slightly compressible mass that can present a localized increase in temperature. With regression of the lesion, the red color becomes lighter, from the center to the edges and acquires a grayish-blue tone.^{9,24} They can sometimes have a macular

Figure 1: Precursory lesion: erythematous macule with telangiectasia

Figura 2: Hemangioma da infância - região frontal (forma superficial)



Figure 2: Hemangioma of infancy - frontal region (superficial form)

capilar. Os hemangiomas profundos (15% dos casos),^{15,23} anteriormente denominados cavernosos, são lesões nodulares, da cor da pele ou de tom azulado, algumas vezes com telangiectasias na superfície, sendo ocasionalmente possível observar vasos de drenagem na periferia. Acometem a derme profunda e o tecido subcutâneo.^{8,25} As lesões mistas ou combinadas (Figura 3) respondem pelos 25 a 35% dos casos restantes.^{15,23}

A fase de crescimento rápido normalmente dura até o período de seis a 10 meses de vida. Pode ser um pouco mais prolongada no hemangioma profundo, porém raramente excede os dois anos de idade.²⁶ Em geral o tamanho máximo é atingido ao final do primeiro ano de vida, embora alguns poucos casos se apresentem como forma frusta, de crescimento muito discreto, e permaneçam quase indistinguíveis da lesão precursora.⁸ Posteriormente o hemangioma entra em uma fase quiescente, que persiste por alguns meses, e então involui lentamente. Estima-se que 50% das lesões regridam total ou parcialmente até os cinco anos de idade e 90% até os 10 anos de idade.^{13,23} Involução e proliferação podem ser vistas simultaneamente em partes distintas de uma mesma lesão ou em diferentes hemangiomas de uma criança com múltiplas lesões.⁹ A regressão é considerada esteticamente aceitável - com alterações discretas da pele - em mais de 50% dos casos. Lesões residuais observadas incluem telangiectasias, atrofia, pele redundante, retração da pele e hipopigmentação, entre outras.^{1,8,9,12,13,16} A completa resolução do hemangioma não é influenciada por tamanho da lesão, ulceração, profundidade, sexo da criança ou idade de apresentação, mas parece estar relacionada ao início precoce da involução.^{9,15}

ETIOPATOGENIA

Apesar de a fisiopato-

Figura 3: Hemangioma da infância (forma combinada)



appearance, with slightly raised skin, that can be mistaken by capillary malformation. The deep hemangiomas (15% of cases),^{15,23} previously denominated cavernous, are nodular lesions, either presenting the skin color or of a bluish tone, sometimes with telangiectasia in the surface, it is occasionally possible to observe drainage veins in the periphery. They involve the lower dermis and subcutaneous tissue.^{8,25} Mixed or combined lesions (Figure 3) account for the remaining 25 to 35% of cases.^{15,23}

The rapid phase of growth usually lasts from six to 10 months of life. It can be a little more prolonged in the deep hemangioma, however it rarely exceeds two years of age.²⁶ In general the maximum size is reached by the end of the first year of life, although a few cases present in a frayed form, with very discreet growth, and remain almost indistinguishable from the precursory lesion.⁸ Later the hemangioma enters a quiescent phase that persists for several months, followed by a slow involution. It is considered that 50% of the lesions regress either totally or partially by up to five years of age and 90% by 10 years of age.^{13,23} Involution and proliferation can be observed simultaneously in different parts of the same lesion or in different hemangiomas of a child with multiple lesions.⁹ The regression is considered esthetically acceptable - with discreet alterations of the skin - in more than 50% of the cases. Residual lesions observed include telangiectasia, atrophy, redundant skin, retraction of the skin and hypopigmentation, among others.^{1,8,9,12,13,16} The complete resolution of the hemangioma

is not influenced by size of the lesion, ulceration, depth, the child's sex or age at onset, but appears to be related to an early beginning of the involution process.^{9,15}

ETIOPATHOGENESIS

Although the phys-

Figure 3: Hemangioma of infancy (combined form)

genia não ser bem conhecida, considera-se atualmente que os hemangiomas são o resultado de um desequilíbrio na angiogênese que permite a proliferação descontrolada de elementos vasculares.^{1,8,27,28} Durante a fase proliferativa do tumor, vários marcadores da angiogênese estão aumentados, como o fator de crescimento básico de fibroblasto (bFGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), metaloproteinases, antígeno de proliferação celular nuclear (PCNA), colagenase tipo IV, uroquinases, proteases e E-selectina. Esses fatores diminuem quando da involução do tumor, com exceção do bFGF, que permanece elevado no início da regressão, mas atinge níveis normais quando o hemangioma completa sua involução. O nível urinário de bFGF pode ser empregado como parâmetro da eficácia do tratamento dos hemangiomas. Os fatores bFGF e VEGF têm um importante papel na diferenciação das células endoteliais na fase de proliferação rápida do tumor. Essas células endoteliais diferenciadas, por sua vez, além de atraírem um grande número de mastócitos, expressam o inibidor tecidual da metaloproteinase tipo 1 (TIMP-1), um potente bloqueador da formação de novos vasos sanguíneos. Especula-se sobre a possibilidade de que os mastócitos secretem substâncias como interferons, que reduziriam a angiogênese e promoveriam também a involução. Outros marcadores da fase involutiva dos hemangiomas são a angiostatina, endostatina, fator 4 plaquetário, interleucina-12, interferon- α e glicocorticóides.^{8,29-33}

Um erro no desenvolvimento fetal no primeiro trimestre da gravidez ou uma alteração gênica são algumas das teorias aventadas para explicar esse desequilíbrio da angiogênese.^{27,28}

A hipótese de uma alteração genética é baseada na existência de irmãos afetados e em relatos de maior incidência de hemangiomas em alguns grupos familiares. Especula-se a possibilidade de uma herança autossômica dominante na transmissão desses tumores.^{8,24,27,28}

HISTOPATOLOGIA

As biópsias de lesões superficiais e profundas apresentam quadros histopatológicos semelhantes. Na fase de crescimento do hemangioma observam-se agregados de células endoteliais proliferativas constituindo cordões sólidos e massas, por vezes com formação de lúmen. Essas células tendem a se agrupar formando delicados lóbulos separados por finos feixes de tecido conjuntivo. Nenhum dos lóbulos é encapsulado ou fibrótico, e muitos contêm tecido normal e uma artéria alimentadora. A trombose e os depósitos de hemossiderina são raros e estão limitados às áreas de ulceração ou inflamação aguda. Perícitos, fibroblastos e particularmente mastócitos são numerosos na fase tardia da proliferação. Na fase involutiva as células endoteliais achatam-se, há formação de canais progressivamente proeminentes e ectásicos, levando à formação de grandes vasos de paredes delgadas. As ilhas de tecido adiposo e fibroso vão substituindo gradativamente as células tumorais.^{1,15,34,35}

A imuno-histoquímica é positiva para o antígeno

ioopathogenesis is not well understood, it is now considered that the hemangiomas are the result of an imbalance in the angiogenesis that allows an uncontrolled proliferation of vascular elements.^{1,8,27,28} *During the proliferative phase of the tumor, several markers of angiogenesis are increased, such as the basic fibroblast growth factor (bFGF), vascular endothelium growth factor (VEGF), metalloproteinase, proliferating cell nuclear antigen (PCNA), collagenase type IV, urokinase, proteases and E-selectin. These factors decrease when there is involution of the tumor, except for bFGF that remains high in the beginning of the regression, but eventually reaches normal levels when the hemangioma completes its involution. The urinary level of bFGF can be used as a parameter for the effectiveness of the treatment of hemangiomas. Factors bFGF and VEGF have an important role in the differentiation of the endothelial cells in the phase of rapid proliferation of the tumor. These differentiated endothelial cells, in turn, besides attracting a great number of mastocytes, express the tissular inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1), a potent blocker of the formation of new blood vessels. It has been speculated that mastocytes possibility secrete substances such as interferon, that reduce the angiogenesis and also promote the involution. Other markers of the involution phase of hemangiomas are angiostatin, endostatin, platelet factor 4, interleukin-12, interferon- α and glyocorticoid.*^{8,29-33}

An anomaly in the fetal development in the first three months of pregnancy or a genetic alteration are just two of the theories proposed to explain this imbalance in the angiogenesis.^{27,28}

The hypothesis of a genetic alteration is based on the existence of affected siblings and in reports of a higher incidence of hemangiomas in certain family groups. The possibility of an autosomal dominant inheritance is speculated in the transmission of these tumors.^{8,24,27,28}

HISTOPATHOLOGY

The biopsies of superficial and deep lesions present similar histopathological pictures. In the growth phase of the hemangioma, aggregations of endothelial proliferative cells are observed constituting solid strings and masses, sometimes with a lumen formation. These cells tend to group together forming delicate lobules separated by fine bands of connective tissue. None of the lobules are encapsulated or fibrotic, and many contain normal tissue and an alimentary artery. The thrombosis and hemosiderin deposits are rare and limited to areas of ulceration or acute inflammation. Pericytes, fibroblasts and especially mastocytes are numerous in the late phase of the proliferation. In the involution phase the endothelial cells become flattened and there is a formation of progressively prominent and ectatic channels, leading to the formation of major veins with thin walls. The islands of fatty and fibrous tissue gradually substitute the tumoral cells.^{1,15,34,35}

The immunohistochemistry is positive for CD31 antigen, Von Willebrand factor and urokinase, confirming its

CD31, fator Von Willebrand e uroquinase, confirmando sua origem vascular.^{8,32,33} O antígeno *erythrocyte-type glucose transporter protein* (GLUT1), um transportador de glicose normalmente expresso no endotélio da microvasculatura do cérebro, retina, placenta e endoneuro, mas não na pele normal, foi descrito recentemente como um marcador específico do hemangioma da infância, estando presente em todas as suas fases evolutivas.³⁴ Além disso, o hemangioma da infância apresenta imunoreatividade intensa para vários marcadores vasculares da placenta, como merosina e Lewis Y (LeY).^{8,36,37}

DIAGNÓSTICO

Na quase-totalidade dos casos o diagnóstico pode ser realizado com base exclusivamente nos achados físicos e história clínica. Entretanto, alguns hemangiomas podem ser confundidos com malformações vasculares ou com outros tipos de tumores.^{1,8,16,23}

A avaliação radiológica pode ser útil tanto no diagnóstico diferencial quanto na avaliação do tamanho, tipo e extensão da lesão. Pode ser utilizada também no acompanhamento da resposta a um tratamento sistêmico.^{1,38,39}

A ultra-sonografia (US) com Doppler vem sendo empregada como um exame de screening por ser de baixo custo, fácil acesso e desprovida de risco, podendo ser realizada com pouca ou nenhuma sedação. Na fase proliferativa observa-se uma massa sólida homogênea, bem delimitada, com vasos de alto fluxo (baixa resistência arterial e velocidades arterial e venosa aumentadas). Essas características possibilitam a diferenciação entre os hemangiomas e as malformações de baixo fluxo, como as venosas, capilares e linfáticas, mas não permitem sua distinção das malformações de alto fluxo, como as arteriovenosas. A US também é útil no diagnóstico diferencial com outros tumores comuns na infância, como cisto dermóide, lipoma ou meningocele. As limitações da US são o pequeno campo de visão, restrição de visibilidade nas lesões profundas, dificuldade em avaliar lesões planas superficiais e detectar vasos muito pequenos e com baixo fluxo.^{8,39,40,41}

A ressonância magnética (RM) é considerada o melhor exame para confirmar as características teciduais da lesão, sua extensão nos diversos planos anatômicos e para avaliar anomalias adjacentes associadas. A tomografia computadorizada (TC) com contraste pode substituir a RM, mas é mais imprecisa na avaliação das características teciduais e do fluxo sanguíneo. Na fase proliferativa, a TC e a RM mostram lesões bem delimitadas, uniformes, densamente lobuladas, com vasos de alimentação e drenagem no centro ou na periferia. A RM evidencia massa homogênea isointensa ou hipointensa em relação ao músculo na sequência ponderada em T1 e hiperintensa quando ponderada em T2, além do realce intenso e uniforme com o contraste gadolínio. O uso de contraste é importante no auxílio do diagnóstico diferencial entre os hemangiomas e tumores malignos ou outras massas que se assemelham ao hemangioma.^{8,38,42,43}

A angiografia não é empregada para diagnóstico, mas pode ser útil para lesões atípicas nas quais se planejam

vascular origin.^{8,32,33} *The antigen erythrocyte-type glucose transporter protein (GLUT1), a glucose transporter usually expressed in the endothelium of the microvasculature of the brain, retina, placenta and endoneurium, but not in the normal skin, was described recently as a specific marker of hemangioma of childhood, being present in all of the clinical phases.*³⁴ *Hemangioma of childhood also presents intense immunoreactivity with several vascular markers of the placenta, such as merosina and Lewis Y (LeY).*^{8,36,37}

DIAGNOSIS

In almost all cases, diagnosis can be reached exclusively on the basis of the physical findings and clinical history. However, some hemangiomas can be mistaken by vascular malformations or with other types of tumors.^{1,8,16,23}

The radiological evaluation can be useful in the differential diagnosis and in the evaluation of the size, type and extension of the lesion. It can also be used in the follow-up of the response to a systemic treatment.^{1,38,39}

The Doppler ultrasonography (US) continues to be used as an exam for screening because of its low cost, easy availability and lack of risk, and since it can be performed with little or no sedation. In the proliferative phase, a well-defined homogeneous solid mass is observed, with high flow blood vessels (low arterial resistance with increased arterial and venal speeds). These characteristics enable the differentiation between hemangiomas and those due to low flow such as the venous capillary and lymphatic malformations, but they do not allow its distinction from the malformations of high flow, for example when arteriovenous. US is also useful in the differential diagnosis with other common tumors of childhood, such as dermal cyst, lipoma or meningocele. The limitations of US are its small field of vision, restricted visibility in deep lesions, difficulty in evaluating superficial flat lesions and in detecting very small vessels with low flow.^{8,39,40,41}

The magnetic resonance test (MR) is considered the best exam to confirm the tissular characteristics of the lesion, its extension into the deeper anatomical levels and to evaluate associated adjacent anomalies. Computed tomography (CT) scans with contrast can be substituted for MR, but it is less precise in the evaluation of tissular characteristics and of blood flow. In the proliferative phase, both CT and MR reveal well-defined lesions that are uniform, densely lobulated, with alimentary and drainage vessels in the center or in the periphery. The MR test shows evidence of an isointense or hypointense homogeneous mass in relation to the muscle tissue in the weighted sequence in T1 and hyperintense when weighted in T2. An intense and uniform condition is also brought out by using the gadolinium contrast. The use of the contrast is an important aid in the differential diagnosis between the hemangiomas and malignant tumors or other masses that may resemble a hemangioma.^{8,38,42,43}

The angiography is not used for diagnosis, but it can be useful for atypical lesions in which surgery or emboliza-

cirurgias ou embolização.^{8,9,13}

A biópsia é recomendada nos casos em que há incerteza diagnóstica ou quando se faz necessário afastar a possibilidade de um tumor maligno. A realização de estudo imuno-histoquímico da lesão facilita sobremaneira o diagnóstico.^{1,8,11}

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Os hemangiomas devem ser distinguidos das manchas vasculares ou manchas salmão, das malformações vasculares e de outros tumores vasculares da infância cujas características são descritas a seguir. Essa diferenciação pode ser realizada na maioria dos casos baseando-se na história clínica e no exame físico.

Manchas vasculares ou manchas salmão são a anomalia vascular mais comum ao nascimento. São lesões planas, rosadas ou avermelhadas, vistas em 40% dos recém-nascidos, principalmente na glabella, pálpebras, lábio superior, fronte e região da nuca. Apesar de a etiologia ser desconhecida, considera-se alteração fisiológica que desaparece espontaneamente na maioria dos casos. Cerca de 50% das manchas salmão localizadas na nuca permanecem indefinidamente.^{9,24}

As malformações vasculares apresentam história natural totalmente distinta da dos hemangiomas. São anomalias congênitas, embora algumas delas possam não ser imediatamente reconhecidas ao nascimento, que crescem proporcionalmente ao desenvolvimento da criança e não involuem. São sensíveis à modulação hormonal e exibem crescimento na puberdade e gravidez, bem como após episódios de infecção e trauma.^{8,9}

Hemangiomas congênitos são tumores vasculares raros, anteriormente considerados variantes do hemangioma da infância por compartilhar várias características clínicas, radiológicas e histológicas. O avanço da microscopia e da imuno-histoquímica permitiu distingui-los do hemangioma da infância. As lesões, completamente desenvolvidas ao nascimento, são ovais ou redondas, em placa, exófitas ou lobuladas, com tonalidades que vão do rosa ao purpúrico. A pele envolvida pode apresentar telangiectasias e palidez central ou periférica. Um ou mais vasos de drenagem podem ser observados na periferia e há aumento de temperatura no local. São divididos em dois tumores distintos: hemangioma congênito com involução rápida (ou hemangioma congênito não progressivo) e hemangioma congênito não involutivo.⁸ O primeiro não apresenta crescimento após o nascimento e regride rapidamente nos primeiros meses de vida (de seis a 14 meses).⁶ À histologia observam-se lobularidade com estroma fibrótico, depósitos de hemosiderina, trombose focal e esclerose dos capilares lobulares, número reduzido de mastócitos e capilares em proliferação com paredes espessas. A imuno-histoquímica revela ausência de reatividade aos antígenos GLUT1 e LeY.^{8,19} A conduta conservadora é a modalidade terapêutica indicada, uma vez que a regressão ocorre nos primeiros meses de vida.^{6,19}

tion is planned.^{8,9,13}

A biopsy is recommended in those cases in which there is a diagnostic uncertainty or when it is necessary to rule out the possibility of a malignant tumor. An immunohistochemical study of the lesion facilitates the diagnosis considerably.^{1,8,11}

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Hemangiomas should be distinguished from the vascular stains or salmon patch, from vascular malformations and from other vascular tumors of childhood, a description of the characteristics of which is provided below. The distinction can be done in most cases based upon the clinical history and on the physical examination.

Vascular stains or salmon patches are the most common vascular anomalies at birth. They are pink or red, flat lesions, seen in 40% of newborns, mainly on the glabella, eyelids, upper lip, forehead and area of the nape. In spite of the unknown etiology, they are considered to be a physiological alteration that disappears spontaneously in most cases. But about 50% of the salmon patches located on the nape persist indefinitely.^{9,24}

Vascular malformations present a natural history totally different from that of the hemangiomas. They are congenital anomalies, although some of them cannot be recognized immediately at birth. They grow in proportion to the child's physical development and without involution. They are sensitive to hormonal modulations and present growth during puberty and pregnancy, as well as after episodes of infection or trauma.^{8,9}

Congenital hemangiomas are rare vascular tumors, previously considered variants of the hemangioma of childhood because they share several clinical, radiological and histological characteristics. Advances in the science of microscopy and immunohistochemistry now permit distinguishing them from the hemangioma of childhood. The lesions, completely developed at birth, are oval or round, in plaques, exophytic or lobulated, with shades of color that run from pink to purple. The skin involved may present telangiectasia with a central or peripheral paleness. One or more drainage vessels may be observed in the periphery and there is increased temperature in that location. They are classed as two distinct tumors: congenital hemangioma with rapid involution (or non-progressive congenital hemangioma) and congenital hemangioma without involution.⁸ The first does not present growth after birth and recedes rapidly in the first months of life (from six to 14 months).⁶ In the histology, lobulation is observed along with fibrotic stroma, hemosiderin deposits, focal thrombosis and sclerosis of the capillary lobules, a reduced number of mastocytes and a proliferation of capillaries with thick walls. The immunohistochemistry shows an absence of reactivity to the antigens GLUT1 and LeY.^{8,19} A conservative approach is the most suitable therapeutic modality, since the regression begins to occur in the first months of life.^{6,19} On the other hand, non-involuting congenital hemangioma increases proportionally

O hemangioma congênito não involutivo cresce proporcionalmente à criança, sem qualquer tendência à regressão. Seu tratamento é a excisão cirúrgica, e histologicamente difere do hemangioma da infância por apresentar as seguintes características: lóbulos grandes de pequenos vasos separados por tecido fibroso, contendo veias e artérias anormais; as membranas basais dos canais são finas, não hialinizadas ou multilameladas; células endoteliais com núcleos grandes, escuros e redondos; vasos intralobulares grandes com aspecto estrelado e paredes finas e fístulas arteriovenosas microscópicas. A imuno-histoquímica não apresenta reatividade ao GLUT1.^{8,44}

O granuloma piogênico ou hemangioma lobular capilar é uma lesão vascular adquirida, clínica e histologicamente semelhante ao hemangioma da infância, porém, em geral, de dimensões menores. Tende a ocorrer na mucosa e pele de crianças e adultos jovens. A média de idade acometida é de seis anos, mas 12% dos casos ocorrem em crianças abaixo de um ano. Aparece súbita e usualmente sem história prévia de trauma, e localiza-se preponderantemente nas bochechas, pálpebras, extremidades e dentro de malformações capilares. Pode ser sésil ou pedunculado e apresenta episódios repetidos de sangramento com formação de ulceração superficial. O tratamento é a remoção da lesão por excisão cirúrgica, eletrocauterização, cauterização química ou crioterapia.^{1,9}

O hemangioendotelioma kaposiforme (Figura 4) é tumor vascular agressivo da infância, sendo frequentemente associado à trombocitopenia grave (fenômeno de Kasabach-Merritt). Presente ao nascimento ou na infância precoce e sem predileção por sexo, acomete outras áreas além do segmento cervicofacial, tais como extremidades, tronco e região retroperitoneal. A lesão é endurecida, vermelho-violácea e de crescimento rápido. Histologicamente é tumor mais invasivo do que o hemangioma comum, e podem ser observados lóbulos e feixes de células que infiltram a derme e o tecido adiposo subcutâneo, células endoteliais fusiformes, microtrombos, depósitos de hemossiderina e vasos ou canais linfáticos (Quadro 3).^{1,9,21,35,45}

Outro tumor vascular benigno que pode surgir na infância ou algumas vezes estar presente ao nascimento é o angioma em tufos (angioblastoma ou angioblastoma de Nakagawa). Apresenta crescimento lento e em alguns pacientes pode atingir grandes áreas do tronco e pescoço. Compõem sua principal

as the child grows, without any tendency toward regression. Its treatment is surgical excision. Histologically, it differs from the hemangioma of childhood by presenting the following characteristics: large lobules of small vessels separated by fibrous tissue, containing abnormal veins and arteries. The basal membranes of the channels are thin, not hyalinized or multilamellated; the endothelial cells have large, dark, round nuclei; the intralobular blood vessels are large with a starlike appearance and fine walls with microscopic arteriovenous fistulae. The immunohistochemistry does not present reactivity to GLUT1.^{8,44}

The pyogenic granuloma or capillary lobular hemangioma is an acquired vascular lesion, it is clinically and histologically similar to the hemangioma of childhood, however, in general, with smaller dimensions. It tends to occur in the mucous membranes and skin of children and young adults. The mean age affected is six years, but 12% of the cases occur in infants less than a year old. It may appear suddenly and usually without any previous history of trauma. It is located mainly in the cheeks, eyelids, extremities and within capillary malformations. It may be sessile or pedunculated and presents repeated episodes of bleeding with the formation of superficial ulceration. The treatment is the removal of the lesion by surgical excision, electrocauterization, chemical cauterization or cryotherapy.^{1,9}

Kaposiform hemangioendothelioma (Figure 4) is an aggressive vascular tumor of infancy, frequently associated with serious thrombocytopenia (Kasabach-Merritt syndrome). Present at birth or appearing in early infancy, without sex bias, it involves other areas besides the cervicofacial segment, such as the extremities, the trunk and the retroperitoneal region. The lesion is hardened, red-violet and grows rapidly. Histologically it is a more invasive tumor than the common hemangioma. Lobules and bands of cells that infiltrate the dermis and the subcutaneous fatty tissue may be observed, as well as fusiform endothelial cells, microthrombi, hemosiderin deposits and blood vessels or lymphatic channels (Chart 3).^{1,9,21,35,45}

Another benign vascular tumor that may appear in infancy or is sometimes present at birth is tufted angioma (angioblastoma or Nakagawa's angioblastoma). It presents a slow growth but in some patients it can affect large areas of the trunk and neck. The principal histological characteristic is the presence of aggregated, circumscribed angiomatoses,



Figura 4:
Hemangioendotelioma
kaposiforme

Figure 4:
Kaposiform
hemangioendotelioma

característica histológica os agregados angiomatosos circunscritos, alguns dos quais são pequenos e alongados, denominados tufos, enquanto outros formam lóbulos maiores, redondos ou irregulares. Pode apresentar fenômeno de Kasabach-Merritt, especialmente quando associado com canais linfáticos (Quadro 3).^{9,21,35}

Outras massas e neoplasias podem simular um hemangioma, especialmente o hemangioma profundo ou combinado: angiossarcoma, miofibromatose infantil, hamartoma angiomatoso écrino, fibrossarcoma, rabdomiossarcoma, neurofibroma, teratoma, glioma nasal e cisto dermóide. Exames como US, TC, RM ou biópsia auxiliam no diagnóstico diferencial.^{8,9,16,35}

COMPLICAÇÕES

some of which are small and elongated, forming tufts, while others form larger, round or irregular lobules. It may present the Kasabach-Merritt syndrome, especially when associated with lymphatic channels (Chart 3).^{9,21,35}

Other masses and neoplasias can simulate a hemangioma, especially the deep or combined hemangioma: angiosarcoma, infantile myofibromatosis, eccrine angiomatous hamartoma, fibrosarcoma, rhabdomyosarcoma, neurofibroma, teratoma, nasal glioma and dermoid cyst. Exams such as US, TC, RM or biopsy aid in the differential diagnosis.^{8,9,16,35}

COMPLICATIONS

Ulceration: *it is the most frequent complication,*

Quadro 3: Comparação entre hemangioma da infância, hemangioendotelioma kaposiforme e angioma em tufos / Chart 3: Comparison between hemangioma of infancy, kaposiform hemangioendotelioma and tufted angioma

	Incidência <i>Incidence</i>	Localização <i>Localization</i>	Quadro clínico <i>Clinical Picture</i>	Histologia <i>Histology</i>	Comentários <i>Comments</i>
Hemangioma	Muito comum	Cutânea, eventualmente visceral (20% têm lesões múltiplas)	Superficial: nódulo ou placa vermelho-vivo. Profundo: nódulo claro com telangiectasias ou azulado	Células endoteliais formando capilares e sinusóides; fases proliferativa e involutiva	Crescimento rápido inicial (5 a 9 meses) e involução espontânea lenta; algumas vezes associado a condições de risco
<i>Hemangioma</i>	<i>Very common</i>	<i>Cutaneous, sometimes visceral (20% with multiple lesions)</i>	<i>Superficial: nodule or bright red plaque. Deep: clear nodule with telangiectasia or bluish</i>	<i>Endothelial Cells forming capillaries and sinusoids; Phases of proliferation and involution</i>	<i>Rapid initial growth (5 to 9 months) and spontaneous slow involution; sometimes associated with conditions of risk</i>
Hemangioendotelioma kaposiforme	Incomum	Cutâneo e subcutâneo profundo, retroperitônio; solitário	Grande, purpúrico, bordas irregulares e nodularidade firme	Denso infiltrado de células fusiformes; componente linfático no tumor	Tipicamente associado ao FKM; Crescimento rápido (semanas) e regressão lenta
<i>Kaposiform hemangioendotelioma</i>	<i>Not common</i>	<i>Cutaneous and deep, retroperitoneal; solitary</i>	<i>Large, purpuric, irregular borders and firm nodules</i>	<i>Dense infiltration of fusiform cells; lymphatic component in the tumor</i>	<i>Typically associated with KMS; Rapid growth (weeks) and slow regression</i>
Angioma em tufos (angioblastoma)	Raro	Região cervical e tronco superior; Solitário	Placa ou nódulo subcutâneo; geralmente anular com borda palpável e centro deprimido	Pequenos nódulos capilares em tufos	Crescimento lento, raramente regride (exceto forma congênita); algumas vezes associado ao FKM
<i>Tufted angioma (angioblastoma)</i>	<i>Rare</i>	<i>Cervical region and upper trunk; Solitary</i>	<i>Plaque or nodule subcutaneous; generally annular with palpable border and depressed center</i>	<i>Small capillary nodules in tufts</i>	<i>Slow growth, rarely regresses (except congenital form); sometimes associated with KMS</i>

Fonte: Metry DW, Hebert AA, 2000; Mueller BU, Mulliken JB, 1999
 Source: Metry DW, Hebert AA, 2000; Mueller BU, Mulliken JB, 1999

Ulceração: é a complicação mais freqüente, ocorrendo em percentual que varia de cinco a 13% dos casos.^{9,23,46} É mais comum na fase de proliferação rápida e normalmente ocasiona dor e desconforto, sobretudo quando acomete lábios, região perianal, genital ou flexuras.^{8,23,46} Uma vez instalada, a resolução ocorre no prazo de uma semana a 12 meses, com tempo médio de cicatrização de 86 dias.⁴⁶ O local mais acometido é o períneo, evidenciando o fato de que a maceração e fricção são fatores contribuintes em sua formação. Em raras ocasiões a ulceração pode estar presente antes mesmo de o componente angiomatoso da lesão estar clinicamente visível.^{18,20} A infecção secundária é comum e geralmente restrita à pele, mas pode acometer estruturas mais profundas, levando a quadros de erisipela, celulite ou septicemia. Sangramentos de pouca intensidade podem ocorrer e respondem bem à compressão direta, sendo raros os casos mais graves, que demandam intervenção cirúrgica e/ou transfusões.¹⁵ Não existem evidências de que a ulceração isoladamente propicie involução mais rápida do hemangioma.

Insuficiência cardíaca congestiva (ICC): é complicação rara e pode estar associada a hemangiomas de grandes dimensões ou a hemangiomas múltiplos. É fundamental a pesquisa de lesões em outros órgãos, principalmente no fígado, já que elas representam a causa mais comum da ICC.^{13,15} É prudente lembrar que o hemangioma hepático pode ocorrer isoladamente, sem associação com hemangiomas cutâneos.⁸ A criança apresenta ICC e hepatomegalia já nas primeiras semanas de vida, podendo coexistirem anemia e trombocitopenia. A ICC é por alto débito e pode responder ao uso de digitálicos e diuréticos. Entretanto, é fundamental que se reduza o volume sanguíneo, promovendo a regressão do hemangioma quer pelo uso de medicamentos, quer por métodos ablativos.^{8,9,15}

Hipotireoidismo: pode estar associado a hemangiomas grandes. A enzima 3-iodotironina deiodinase, normalmente presente no cérebro e placenta, pode também ser encontrada nos tecidos formadores do hemangioma. Essa enzima cataliza a conversão da tiroxina em triiodotironina reversa e a conversão da triiodotironina em 3,3'-diodotironina, ambas biologicamente inativas. Acredita-se que em um hemangioma gigante, devido a sua alta vascularidade e seu tamanho, haja excessiva inativação do hormônio tireoideano pela enzima 3-iodotironina deiodinase, incapaz de ser suplantada pela síntese do hormônio por meio da tireóide da criança. Já nos hemangiomas menores, que representam a maioria dos casos, a glândula tireoide da criança compensa essa degradação produzindo maior quantidade de hormônios. Até que estudos prospectivos sejam desenvolvidos para avaliar o risco real de hipotireoidismo, recomenda-se a pesquisa de função tireoideana em todas as crianças com hemangiomas grandes e/ou hepáticos e o controle periódico durante toda a fase de proliferação.^{8,47}

Alteração da visão: pode ocorrer quando um hemangioma na região periorbital provoca obstrução do eixo visual, compressão do globo ocular ou se expande para

occurring in 5 to 13% of cases.^{9,23,46} It is more common in the phase of rapid proliferation and usually causes pain and discomfort, especially when it involves the lips, the perianal, genital or flexural areas.^{8,23,46} Once established, resolution may require a period between one week to 12 months, the mean time for cicatrization being 86 days.⁴⁶ The area most frequently affected is the perineum, evidence to the fact that maceration and friction are contributory factors in its formation. On rare occasions the ulceration may be present even before the angiomatous component of the lesion is clinically visible.^{18,20} Secondary infection is common and usually restricted to the skin, but it may involve deeper structures, leading to conditions such as erysipelas, cellulitis or septicemia. Bleeding of low intensity may occur but this usually responds well to direct compression. More serious cases that might demand surgical intervention and/or transfusions are rare.¹⁵ There is no evidence that the ulceration in itself propitiates a faster involution of the hemangioma.

Congestive Heart Failure (CHF): is a rare complication and may be associated with the hemangiomas of greater dimensions or multiple hemangiomas. There is a fundamental need for investigation into lesions occurring in other organs, principally the liver, since they represent the most common cause of CHF.^{13,15} It would be thoughtful to remember that hepatic hemangioma may occur alone, with no association with cutaneous hemangiomas.⁸ Infants present CHF and hepatomegaly already in the first weeks of life, and this could coexist with anemia and thrombocytopenia. CHF is caused by high deficits and therefore may respond to treatment with digitalis and diuretics. However, it is fundamental that the blood volume be reduced, thus promoting the regression of the hemangioma, whether by use of medications or methods of ablation.^{8,9,15}

Hypothyroidism: it may be associated with the larger hemangiomas. The enzyme 3-iodothyronine deiodinase, usually present in the brain and placenta, can also be found in the formative tissues of the hemangioma. This enzyme catalyzes the conversion of the thyroxine into reverse triiodothyronine and the conversion of triiodothyronine into 3,3'-diodothyronine, both biologically inactive. It is believed that in a very large hemangioma, due to its high vascularity and size, there may be excessive inactivation of the thyroid hormone by the enzyme 3-iodothyronine deiodinase, it cannot then be sufficiently supplanted by synthesis of the hormone through the infant's thyroid gland. However in smaller hemangiomas, which represent the majority of cases, the infant's thyroid gland compensates for that degradation by producing a larger quantity of hormones. Until prospective studies are developed to evaluate the real risk of hypothyroidism, investigation of the thyroid function is recommended for all of the children with large and/or hepatic hemangiomas, together with periodic check-ups during the entire proliferation phase.^{8,47}

Visual alterations: this may occur when a hemangioma in the periorbital area causes obstruction of the visual axis, compression of the eyeball or if it should expand

o espaço retrobulbar.⁸ Estima-se que 80% dos hemangiomas periorbitais, principalmente os localizados na região da pálpebra superior, apresentam complicações visuais. A alteração mais comum é o astigmatismo, mas outros distúrbios, como ambliopia, ptose, erros de refração, estrabismo e ceratites, podem ocorrer. A obstrução prolongada da visão ou a compressão do nervo óptico podem levar à cegueira. A avaliação oftalmológica precoce e periódica é fundamental nesses casos. Tanto a TC quanto a RM estão indicadas quando há suspeita de acometimento do espaço retrobulbar.^{8,9,17,23}

Comprometimento da respiração: é resultante da obstrução das vias aéreas pelo hemangioma localizado nas fossas nasais, orofaringe ou na região traqueolaríngea.^{9,15} O local mais acometido é a região subglótica. Considera-se que percentual variável de 10 a 20% dos casos são sintomáticos, podendo colocar em risco a vida da criança. Normalmente o quadro clínico é de uma criança afebril, entre seis e 12 semanas de vida e com estridor bifásico (inspiração e expiração).^{1,16,17} A voz é normal e geralmente não há dificuldade na deglutição, podendo ocorrer tosse semelhante à observada nos quadros de laringite.⁸ Os sintomas são progressivos. O diagnóstico é obtido pela história clínica e visualização de uma lesão avermelhada ou azulada pela endoscopia. As crianças com maior risco de acometimento subglótico são as que apresentam hemangiomas na área da barba, principalmente se a lesão localizar-se em quatro ou mais das seguintes regiões: região pré-auricular direita e esquerda, lábio inferior, mento e pescoço anterior.⁴⁸ Crianças assintomáticas devem ser monitorizadas com cautela, já que a obstrução se desenvolve em mais de 60% dos casos.^{1,17,26,49}

Comprometimento de audição: pode instalar-se quando há obstrução do conduto auditivo externo, o que usualmente ocorre com o hemangioma da glândula parótida. Há redução na condução auditiva que pode levar a atraso no desenvolvimento da linguagem, sobretudo se o acometimento for bilateral. Não há relatos de surdez. Outra complicação é a ocorrência de otites de repetição.^{9,13,17}

Desfiguração: pode ser uma consequência dos hemangiomas grandes, principalmente os que acometem face e pescoço. Alguns locais são mais críticos, como nariz, boca e pavilhão auricular. As lesões residuais podem deixar deformidades de difícil correção, e há evidências de que nessas localizações os hemangiomas regridem lenta e incompletamente.^{11,15,23} A região mamária no sexo feminino é local de risco estético e funcional.¹¹

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ESPECIAIS

Hemangiomatose: em raras ocasiões a criança pode apresentar múltiplos hemangiomas cutâneos, com ou sem acometimento visceral. Quando as lesões se restringem à pele, o quadro é conhecido como hemangiomatose neonatal benigna (HNB). Quando há acometimento visceral, a expressão aplicada é hemangiomatose neonatal disseminada ou difusa (HND). Crianças com HNB (Figura 5) apresen-

within the retrobulbar space.⁸ It is estimated that 80% of the periorbital hemangiomas, mainly those located in the area of the upper eyelid, present visual complications. The most common alteration is astigmatism, but other disturbances may occur, such as amblyopia, ptosis, imperfections in refraction, squint and keratitis. A prolonged obstruction of the vision or compression of the optical nerve can lead to blindness. Early and periodic ophthalmologic evaluation is fundamental in these cases. Either CT or MR are indicated when involvement is suspected of the retrobulbar space.^{8,9,17,23}

Compromising of the breathing: *it is the result of the obstruction of the airways due to a hemangioma located in the nasal passages, in the oropharynx or in the tracheolaryngeal area.^{9,15} The area most frequently involved is the subglottis. It is estimated that from 10 to 20% of the cases are symptomatic and put the infant's life at risk. Usually the clinical situation is of an afebrile infant, with between six and 12 weeks of life and presenting two-phase strident breathing (inspiration and expiration).^{1,16,17} The voice is normal and there is usually no difficulty in deglutition. A cough may occur similar to that observed in laryngitis.⁸ The symptoms are progressive. The diagnosis is obtained by the clinical history and by the finding of a red or bluish lesion by endoscopy. The infants with the greatest risk of subglottic attack are those that present hemangiomas in the "beard" area, especially if the lesion is located in four or more of the following areas: right or left preauricular, inferior lip, chin and the front of the neck.⁴⁸ Asymptomatic infants should be monitored with caution, since the obstruction continues to grow in more than 60% of the cases.^{1,17,26,49}*

Impairment of audition: *this can take place when there is an obstruction in the external hearing conduit, which usually occurs when there is a hemangioma of the parotid gland. There is a reduction in the auditory conduction that can in turn lead to delay in the development of language, above all if there is bilateral involvement. There are no reports of deafness. Another complication is the occurrence of repetitive otitis.^{9,13,17}*

Disfigurement: *this complication can be a consequence of large hemangiomas, principally those that involve the face and neck. Some places are more critical, such as the nose, mouth and external ears. Residual lesions can leave deformities that are difficult to correct, and there is evidence that it is in these very locations that the hemangiomas regress slowly and incompletely.^{11,15,23} The mammary area in the female sex is a locus of both aesthetic and functional risk.¹¹*

SPECIAL CLINICAL MANIFESTATIONS

Hemangiomatosis: *on rare occasions a child may present multiple cutaneous hemangiomas, with or without visceral involvement. When the lesions are limited to the skin, the condition is known as benign neonatal hemangiomatosis (BNH). When there is visceral involvement, it is denominated disseminated or diffuse neonatal hemangiomatosis (DNH). Children with BNH (Figure 5) present*

tam involução rápida de suas lesões, habitualmente nos primeiros dois anos de vida, e ótimo prognóstico. Já a HND apresenta prognóstico reservado, com taxa de mortalidade entre 29% e 81%.^{8,15,17,23} Três critérios são necessários para o diagnóstico da HND: início no período neonatal, ausência de malignidade nos hemangiomas e envolvimento de três ou mais órgãos.⁵⁰ Atualmente a tendência é de se considerar a HNB e a HND extremos de uma mesma doença. A hemangiomatose do fígado, composta por hemangioma hepático, manifestações cutâneas e ICC, estaria em posição intermediária nesse espectro.

O quadro clínico típico é composto por múltiplos hemangiomas, variando de 2mm a 2cm de diâmetro, de cor vermelho-viva ou azulada, presentes ao nascimento ou que se desenvolvem durante o período neonatal.^{1,17} Cerca de 83% das crianças com hemangiomatose possuem mais de cinco lesões cutâneas, mas o envolvimento visceral pode ocorrer com número reduzido de hemangiomas cutâneos ou até mesmo na ausência deles.²³ Os órgãos extracutâneos mais acometidos são fígado (64%), sistema nervoso central (52%), aparelho gastrointestinal (52%), pulmões (52%), olhos (32%), boca e língua (44%).^{15,51} Em 2001, Herszkowicz *et al.*⁵² relataram o primeiro caso de HNB com lesões da mucosa oral, evidenciando que este acometimento não é exclusivo da HND. A maioria das crianças com acometimento hepático significativo irá apresentar hepatomegalia, ICC e anemia, geralmente com início nas primeiras 16 semanas de vida. A ICC é a causa mais comum de óbito, e as demais complicações variam de acordo com o local acometido (hemorragia gastrointestinal, icterícia obstrutiva e hidrocefalia).¹⁷

É essencial o acompanhamento clínico precoce e periódico de todos os portadores de hemangiomatose devido à possibilidade de HND. As crianças com menos de três meses e múltiplos hemangiomas são consideradas de risco.¹ Nesse grupo, recomenda-se a realização rotineira de US abdominal para avaliar a possibilidade de acometimento hepático. Outros exames serão realizados de acordo com a história clínica e com os achados físicos; são eles: hemograma com coagulograma para pesquisa de anemia e coagulopatias, exame de urina de rotina para detecção de hematúria, pesquisa de sangue

rapid involution of their lesions, usually within the first two years of life, with an excellent prognosis. However, DNH presents an unfavorable prognosis, with a mortality rate between 29% and 81%.^{8,15,17,23} Three criteria are necessary for the diagnosis of DNH: onset in the neonatal period, absence of malignancy in the hemangiomas and involvement of three or more organs.⁵⁰ At the present time, the tendency is to consider BNH and DNH as two extremes of the same disease. Hemangiomatosis of the liver, composed of hepatic hemangioma, cutaneous manifestations and CCI, is an intermediate position in that spectrum.

*The typical clinical picture of DNH is comprised of multiple hemangiomas, varying from 2mm to 2cm in diameter, bright red or bluish in color, these are present at birth or develop during the neonatal period.^{1,17} About 83% of the children with hemangiomatosis present more than five cutaneous lesions, but visceral involvement can occur with a low number of cutaneous hemangiomas or even in their absence.²³ The most frequently involved extracutaneous organs are the liver (64%), central nervous system (52%), gastrointestinal tract (52%), lungs (52%), eyes (32%), mouth and tongue (44%).^{15,51} In 2001, Herszkowicz *et al.*⁵² reported the first case of BNH with lesions of the oral mucous membrane, demonstrating that such involvement is not exclusive to DNH. Most of the infants with significant hepatic involvement will present hepatomegaly, CHF and anemia, usually beginning in the first 16 weeks of life. CHF is the most common cause of mortality. Other complications vary in seriousness relative to the location of involvement (gastrointestinal hemorrhage, obstructive jaundice and hydrocephaly).¹⁷*

Early and periodic clinical attendance of all of the patients with hemangiomatosis is essential due to the possibility of DNH. Infants less than three months old with multiple hemangiomas are considered at risk.¹ In that group, the routine performance of an abdominal US exam is recommended in order to evaluate the possibility of hepatic involvement. Other exams should be done according to the clinical history and to the physical findings: a blood count with a screening for coagulation for research of anemia and coagulopathy, routine exam of urine for the detection of hematuria, testing for traces of blood in the feces,



Figura 5: Hemangiomatose neonatal benigna (cortesia do Serviço de Dermatologia do Hospital das Clínicas da USP)

Figure 5: Benign neonatal hemangiomatosis (courtesy of the Dermatology Service of the Hospital das Clínicas, USP)

oculto nas fezes, avaliação oftalmológica, radiografia de tórax, eletrocardiograma e ecocardiograma na presença de ICC, punção lombar para avaliação de sangramentos, TC ou RM do segmento cefálico na suspeita de hemangioma cerebral e provas de função hepática na presença de hepatomegalia e/ou icterícia.^{8,15,23}

Síndrome Phace: é síndrome neurocutânea composta por malformações da fossa posterior do cérebro, **h**emangioma grande na face, anomalias arteriais, anomalias cardíacas e **c**oartação da aorta e anormalidades oculares (**g**yes). A associação pode ser referida como Phaces quando há falha no desenvolvimento ventral incluindo alterações do esterno (**s**ternal) e/ou da rafe supraumbilical.^{8,15,17} É decorrente de um defeito no desenvolvimento fetal que surge entre seis e 10 semanas de gestação. Há predileção pelo sexo feminino na razão de 9:1. As lesões da face, uni ou bilaterais, são usualmente em grandes placas e segmentares. Em alguns pacientes, contudo, o padrão de distribuição sugere o envolvimento de dermatomas, sendo a região do primeiro ramo do trigêmeo (oftálmico) a mais afetada. Parece haver correlação entre a extensão e/ou distribuição dos hemangiomas e a gravidade das complicações. Lesões bilaterais ou ao longo das três áreas do trigêmeo apresentam maior associação com acometimento cerebral.⁵³

Cerca de 70% das crianças apresentam apenas uma manifestação extracutânea da síndrome Phace, sendo as mais comuns a malformação de Dandy-Walker no cérebro e a coarctação da aorta. A primeira compreende cisto da fossa posterior, hipoplasia do verme cerebelar e dilatação cística do quarto ventrículo, levando à hidrocefalia e aumento da circunferência cefálica.⁵³

A possibilidade da síndrome Phace deve ser sempre considerada na criança portadora de hemangioma de grandes dimensões na face. Esses pacientes devem ser examinados cuidadosamente à procura de alterações oculares, cardíacas e neurológicas, assim como sintomas de obstrução das vias aéreas.⁸ Crianças com menos de seis meses de idade e fontanelas abertas podem ser submetidas à US transfontanela para detectar anomalias maiores. A RM é o exame mais sensível para a avaliação da fossa posterior do cérebro.^{15,16}

Disrafismo espinhal: é a fusão defeituosa ou incompleta da rafe espinhal, embora a expressão englobe anomalias distintas, como meningocele, mielomeningocele, mieloquisia, espinha bífida oculta, espinha presa, lipoma intra-espinhal, lipomielomeningocele e cisto dermóide. Hemangiomas da região lombossacra associam-se com grande frequência ao disrafismo espinhal, o que implica a necessidade de pesquisa ampla de alterações neurológicas em crianças portadoras dessas anomalias vasculares nessa região. É igualmente importante o exame do reto e da genitália, dada a possibilidade de coexistência de malformações como hipospádia, agenesia de pequenos lábios e ânus imperfurado ou anteriorizado. A avaliação radiológica pode ser realizada com US de alta resolução antes de seis

ophthalmological evaluation, chest x-ray, electrocardiogram and echocardiogram; and in the event of CHF, lumbar puncture for evaluation of possible bleeding, CT or MR exams of the cephalic sector when there is suspicion of cerebral hemangioma and hepatic function tests in the presence of hepatomegaly and/or jaundice.^{8,15,23}

Phace syndrome: This neurocutaneous syndrome is composed of malformations of the posterior cerebellar fossa, a large hemangioma on the face, arterial anomalies, cardiac anomalies and coarctation in the aorta and ocular abnormalities (eyes). This can be referred to as Phaces syndrome when associated with a flaw in the ventral development including alterations of the breastbone (sternum) and/or of the supraumbilical raphe.^{8,15,17} The cause is due to a defect in the fetal development that appears between six and ten weeks of pregnancy. There is a prevalence in the female gender of 9:1. Facial lesions, whether unilateral or bilateral, are usually seen as large and segmented plaques. In some patients, however, the distribution pattern suggests the involvement of dermatomas, and the area of the ophthalmic branch of the trigeminal nerve is the most affected. There seems to be a correlation between the extension and/or distribution of the hemangiomas and the severity of the complications. Bilateral lesions in the full extent of the three areas of the trigeminal present a greater association with cerebral involvement.⁵³

*About 70% of the children with Phace syndrome present only a single extracutaneous manifestation of this, the most common being Dandy-Walker syndrome in the brain and coarctation of the aorta. The former includes: a cyst in the posterior cerebellar fossa, hypoplasia of the cerebral vermis and cystic dilation of the fourth ventricle, leading to hydrocephaly and an increased cephalic circumference.*⁵³

The possibility of Phace syndrome should always be considered in a child with a large sized hemangioma on the face. Those patients should be examined carefully in search of ocular, cardiac and neurological alterations, as well as symptoms of obstruction of the respiratory passages.8 Infants less than six months old with fontanelles still open can be submitted to the transfontanelle US exam in order to detect more important anomalies. MR is the most sensitive exam for the evaluation of the posterior cerebellar fossa.^{15,16}

Spinal dysraphism: this is the defective or incomplete fusion of the spinal raphe, although the term may be used to include a variety of anomalies, such as meningocele, myelomeningocele, mieloquisia, spina bifida occulta, lethered cord intraspinal lipoma, lipomyelomeningocele and dermoid cyst. Hemangiomas of the lumbosacral area are very frequently associated with spinal dysraphism, which suggests the need for a broad investigation of neurological alterations in children suffering from such vascular anomalies in that area. An examination of the rectum and of the genitalia is equally important, given the possibility of the coexistence of malformations such as hypospadias, agenesis of the labia minora and unperforated or anteriorized

meses de idade ou com a RM, considerada o exame mais adequado.^{8,15,16}

Fenômeno de Kasabach-Merritt (FKM): em 1940 Kasabach e Merritt⁵⁴ descreveram a associação de uma neoplasia vascular a uma coagulopatia trombocitopênica. Como o tumor foi por eles classificado como "hemangioma capilar", perpetuou-se a errônea interpretação de que este fenômeno fosse uma complicação dos hemangiomas da infância. Sabe-se hoje que o fenômeno ocorre em outros tumores vasculares, em especial o hemangioendotelioma kaposiforme e o angioma em tufo.⁵⁵⁻⁵⁸

As crianças portadoras do FKM apresentam, ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida, massas infiltradas, firmes, vermelho-violáceas, que acometem a cabeça, tronco ou membros. A lesão cresce rapidamente, adquire consistência endurecida, lenhosa e torna-se hemorrágica e brilhante. (Quadro 3). Inicialmente a hemorragia restringe-se à área do hemangioma, mas em seguida pode disseminar-se.¹⁵ A trombocitopenia é grave, normalmente com plaquetas abaixo de 20.000/mm³, e a criança apresenta-se pálida, com sangramento prolongado no coto umbilical ou após mínimos traumas, com equimoses e petéquias espontâneas, hematúria, epistaxe e hematoquezia.^{1,59} Há também redução dos níveis de fibrinogênio. Apesar de a etiopatogenia não ser totalmente esclarecida, considera-se que há seqüestro e destruição de plaquetas dentro do tumor.^{55,57,59} As complicações mais comuns são hemorragias, ICC por alto débito, choque e óbito. Se a criança sobrevive, as lesões residuais são mais desfigurantes do que as do hemangioma típico e geralmente deixam seqüelas. A taxa de mortalidade pode chegar a 30%.²¹

TRATAMENTO

Estima-se que apenas de 10 a 20% dos hemangiomas precisem ser tratados.^{8,60} Nesses se incluem os que implicam acometimento da visão, os que produzem obstrução das vias aéreas, do conduto auditivo e do reto, aqueles que provocam ICC e hemorragias, os que se ulceram ou infectam e as lesões que, ao involuírem, produzem resultados esteticamente comprometedores. O tratamento deve levar em consideração a idade do paciente, tamanho, número e localização das lesões, seu estágio evolutivo e a presença de outros sintomas associados.⁶¹

A conduta expectante, adotada na maioria dos casos, exige uma sólida relação de confiança entre o médico e os familiares, freqüentemente estressados com a lesão da criança. É fundamental uma discussão ampla e detalhada abordando as vantagens e eventuais desvantagens dessa opção terapêutica. O acompanhamento deve ser regular e periódico, preferencialmente com documentação fotográfica. Um estudo realizado entre pais de crianças com hemangiomas faciais evidenciou elevado grau de insatisfação com o atendimento médico recebido. Entre as queixas apresentadas estavam informação inadequada ou insuficiente (53%) e falta de suporte emocional (36%).⁶²

anus. The radiological evaluation can be done before six months of age with high resolution US or with MR, which is considered the most appropriate exam.^{8,15,16}

Kasabach-Merritt syndrome (KMS): in 1940 Kasabach and Merritt⁵⁴ described the association between a vascular neoplasia and a thrombocytopenic coagulopathy. Since the tumor was classified by them as "capillary hemangioma", the erroneous interpretation was perpetuated that this phenomenon was a complication of the hemangiomas of infancy. It is known today that the phenomenon occurs in other vascular tumors, especially in kaposiform hemangioendothelioma and in tufted angioma.⁵⁵⁻⁵⁸

Infants with KMS present, at birth or in the first weeks of life, red-violet, firm infiltrated masses that involve the head, trunk or limbs. The lesion grows rapidly and acquires a hardened, woody consistency and becomes hemorrhagic and shiny. (Chart 3). Initially the hemorrhage is limited to the area of the hemangioma, but soon afterwards it may become disseminated.¹⁵ The thrombocytopenia is serious, usually with platelets less than 20,000/mm³. The infant appears pale, with prolonged bleeding in the umbilical stump or after minimal traumas, with ecchymosis and spontaneous petechiae, hematuria, epistaxis and hematochesia.^{1,59} There is also a reduction in the levels of fibrinogen. In spite of the fact that the etiopathology has not been totally clarified, it is thought that there is a capturing and destruction of platelets inside the tumor.^{55,57,59} The most common complications are hemorrhages, CHF because of the high deficit, shock and death. If the infant survives, the residual lesions are more disfiguring than those of the typical hemangioma and usually leave sequelae. The mortality rate may reach 30%.²¹

TREATMENT

It is estimated that only 10 to 20% of the hemangiomas require treatment.^{8,60} These include the cases in which the vision is involved, those that produce an obstruction of the respiratory passages, of the auditory conduit or of the rectum, those that cause CHF and hemorrhages, those that are ulcerated or infected and those lesions that, after involution, leave esthetically compromising results. The treatment should take into account the age of the patient, the size, number and location of the lesions, the disease duration and the presence of other associated symptoms.⁶¹

The conservative management, adopted in most cases, demands a solid relationship of trust between the doctor and the relatives, who are frequently under stress due to the child's lesion. It is fundamentally essential to have a wide and detailed discussion dealing with the advantages and eventual disadvantages of this therapeutic option. Attendance of the patient should be regular and periodic, preferentially with photographic documentation. A study done among parents of children with facial hemangiomas showed a high degree of dissatisfaction with the medical service received. Among the complaints presented were: inadequate or insufficient information (53%) and lack of

Tratamento da ulceração: a maioria das ulcerações pode ser tratada apenas com cuidados básicos, como limpeza, uso de compressas umedecidas com soro fisiológico para desbridamento e antibióticos tópicos para prevenir ou tratar infecções.^{8,17,46,61} Antibióticos sistêmicos são utilizados nos casos de infecção resistentes ou mais extensas, sendo a cefalosporina de primeira geração ou a associação amoxicilina e clavulanato os mais usados.⁴⁶ Curativos biooclusivos também vêm sendo empregados com sucesso. O uso de fraldas descartáveis superabsorventes, sua troca freqüente e os cremes de barreira são recomendados.¹⁷ O controle da dor pode ser obtido com analgésicos orais e/ou com o uso criterioso de anestésico local por curtos períodos. Deve-se evitar a associação prilocaína e lido-caína devido ao risco de metemoglobinemia causada pela prilocaína. Outras formas de tratamento incluem laserterapia e corticoterapia sistêmica.^{1,8,17,46}

Corticoterapia sistêmica: é a modalidade mais empregada, especialmente nos hemangiomas grandes ou agressivos que colocam em risco a função de um órgão.⁶³ Embora os mecanismos específicos ainda sejam obscuros, acredita-se que os corticóides promovam a interrupção do crescimento ou induzam a redução dos hemangiomas por seu efeito vasoconstritor e inibidor da angiogênese.^{15,64} Por essa razão, os melhores resultados são observados quando o tratamento é instituído na fase proliferativa do tumor, ou seja, durante o primeiro ano de vida.¹⁶

A dose preconizada é de dois a 3mg/kg/dia de prednisona ou prednisolona por via oral em tomada única, matinal. A via parenteral pode ser utilizada, quando há impedimento da via oral, com hidrocortisona ou a metilprednisolona em doses equivalentes. Doses maiores, eventualmente empregadas em casos mais graves, implicam considerável aumento dos efeitos colaterais.^{8,26,65,66} Essa dose deve ser mantida durante período de três a oito semanas, iniciando-se então uma redução lenta para se evitar o efeito rebote (Figuras 6A e B). Na maior parte dos casos o tratamento estende-se até que a criança atinja 10 meses de vida, idade em que o crescimento do tumor geralmente já cessou.

Hemangiomas sensíveis aos corticóides apresentam resposta rápida, já evidente nas primeiras duas ou três semanas de tratamento. Se ao final do primeiro mês a lesão se mantiver inalterada ou com redução mínima, a medicação deve ser suspensa, e outras alternativas terapêuticas, aventadas. Uma recente revisão da literatura demonstrou resposta adequada aos corticóides (redução ou parada de crescimento dos hemangiomas) em percentual variável de 84 a 90% dos casos.^{8,9,17}

Os efeitos colaterais mais comuns são fácies cushingóide (71%), retardo de crescimento (35%), irritabilidade (29%), sintomas gástricos (21%) e infecção por *Candida sp.* (6%).⁶⁷ Em todas as crianças com retardo de crescimento observa-se a recuperação de suas curvas de desenvolvimento, após a suspensão da corticoterapia, até os dois anos de idade.^{9,17,67}

Hipertensão e miopatia são eventos raros. As vaci-

emotional support (36%).⁶²

Treatment of ulceration: most of the ulcerations can be treated with basic care alone, such as cleaning, use of compresses moistened with saline solution for softening and topical antibiotics to prevent or to treat infections.^{8,17,46,61} Systemic antibiotics may be used in the resistant or more extensive cases of infection, the most used being: first generation cephalosporin or amoxicillin and clavulanic acid in association.⁴⁶ Bio-occlusive dressings have also been used with success. The use of superabsorbent disposable diapers, when frequently changed, and applications of barrier creams are recommended.¹⁷ Control of pain can be reached with oral analgesics and/or with the cautious use of local anesthetics for short periods. The use of prilocaine in association with lidocaine should be avoided due to the risk of methemoglobinemia caused by the prilocaine. Other treatment forms include laser therapy and systemic corticotherapy.^{1,8,17,46}

Systemic Corticotherapy: this is the most widely employed option, especially for the large or aggressive hemangiomas that place the function of an organ at risk.⁶³ Although the specific mechanisms are still unclear, it is believed that the corticoids promote the interruption of the growth or induce the reduction of the hemangiomas by its effects as a vasoconstrictor and inhibitor of the angiogenesis.^{15,64} For this reason, the best results are observed when the treatment is instituted in the proliferative phase of the tumor, or in other words, during the first year of life.¹⁶

The recommended dosage is from 2 to 3 mg/kg/day prednisone or prednisolone orally in a single dose in the morning. Alternatively, when is unable to swallow the medication, parenteral administration may be used, with hydrocortisone or methylprednisolone in equivalent dosages. Higher dosages may occasionally be employed in more serious cases, but they may implicate a considerable increase in side effects.^{8,26,65,66} These dosages should be maintained for a period between three to eight weeks, followed by a gradual reduction to avoid the rebound effect (Figures 6A and B). In most cases the treatment extends until the infant reaches 10 months of life, an age at which the tumor usually has already ceased to grow.

Hemangiomas sensitive to corticoids present a rapid response, already evident in the first two or three weeks of treatment. If at the end of the first month the lesion remains unaffected or with only a minimum reduction, the medication should be withdrawn, and other therapeutic options be considered. A recent review of the literature showed that an adequate response to corticoid therapy (reduction or cessation of the growth of the hemangiomas) may be expected in 84 to 90% of the cases.^{8,9,17}

The most common side effects are Cushing's syndrome (moon face) (71%), retarded growth (35%), irritability (29%), gastric symptoms (21%) and *Candida sp.* infection (6%).⁶⁷ In all of the children with growth retardation, the recovery of their development curves is observed, after the suspension of the corticotherapy, by two years of

Figura 6A: Corticoterapia (2mg/kg/dia durante quatro semanas, com posterior redução da dose). 6B: Resultado após dois meses (a corticoterapia foi mantida por quatro meses)



Figure 6A: Corticotherapy (2 mg/kg/day for four weeks with subsequent reduction of the dose). 6B: Result after two months (corticotherapy was maintained for four weeks)

nas por vírus vivo atenuado devem ser suspensas durante o tratamento e retomadas um mês após a suspensão da medicação.^{1,9,17,23} Crianças em tratamento e expostas ao vírus varicela-zóster devem receber imunoglobulina específica até 72 horas após o contato para prevenção de infecção disseminada.^{8,17,23}

Corticoterapia intralesional e tópica: a tentativa de redução dos efeitos colaterais dos corticóides sistêmicos constitui a justificativa para seu uso. Geralmente empregada no tratamento do hemangioma periocular, pode também ser aplicada em lesões menores de outras localizações. Preconiza-se o emprego de triamcinolona (ação lenta) associada ou não à betametasona ou dexametasona (ação rápida). A combinação mais utilizada é a de 3-5mg/kg/dose de triamcinolona e 0,5-1mg/kg/dose de betametasona.⁶⁸ As infiltrações, com intervalo de quatro a seis semanas, devem ser feitas separadamente (seringas diferentes para cada droga) a fim de evitar a formação de precipitados sólidos e podem requerer sedação ou mesmo anestesia geral.^{8,9,26,68}

A indicação dos corticóides intralesionais é controversa, e os que se opõem a seu emprego argumentam que o efeito da droga é possivelmente sistêmico, e não local. Essa hipótese baseia-se em relatos de regressão de hemangiomas à distância da lesão infiltrada e na ocorrência de supressão supra-renal.^{9,15} Os efeitos colaterais variam desde a atrofia cutânea no local tratado até a cegueira transitória ou permanente pela oclusão da artéria retiniana central.

Poucos trabalhos na literatura demonstraram redução lenta do hemangioma periocular com a utilização do propionato de clobetasol tópico. Ainda assim, essa redução foi menor do que a produzida pelo corticóide intralesional e incapaz de evitar as complicações oftalmológicas. Considera-se que, em localizações diferentes da periocular e dependendo do tamanho da lesão, o corticóide tópico pode ser eventualmente uma alternativa terapêutica.^{8,17,64}

Interferons alfa (IFN α): dotados de ação inibidora da angiogênese, os IFN α 2a e 2b têm sido empregados na fase de crescimento (primeiro ano de vida) dos hemangiomas resistentes aos corticóides (Figuras 7A e B). A resposta é considerada satisfatória em percentual que varia de 75

age.^{9,17,67}

Hypertension and myopathy are rare events. Vaccination with attenuated live virus should be suspended during the period of the treatment and retaken one month after the withdrawal of the medication.^{1,9,17,23} Children under treatment and exposed to varicella-zoster virus should receive specific immunoglobulin within 72 hours after contact for the prevention of a disseminated infection.^{8,17,23}

Intralesional and topical corticotherapy: the basis for use of this therapy is the attempt to reduce the side effects of systemic corticoids. Usually employed in the treatment of periocular hemangioma, they may also be applied on smaller lesions in other locations. The effectiveness of triamcinolone (slow action) is recognized, associated or not with betamethasone or dexamethasone (fast action). The most used combination is 3 to 5 mg/kg/dose of triamcinolone with a 0.5-1 mg/kg/dose of betamethasone.⁶⁸ The infiltrations, with an interval of four to six weeks, should be done separately (different syringes for each drug) in order to avoid the formation of precipitated solids and may require sedation or even a general anesthesia.^{8,9,26,68}

The application for intralesional corticoids is controversial, and those that are opposed to their use argue that the effect of the drug is possibly systemic, and not local. That hypothesis is based on reports of the regression of hemangiomas at a distance from the infiltrated lesion and on the occurrence of suprarenal suppression.^{9,15} The side effects vary from cutaneous atrophy in the locus treated to transitory or even permanent blindness due to the occlusion of the central retinal artery.

Few works in the literature have demonstrated a gradual reduction of a periocular hemangioma with the topical utilization of clobetasol propionate. Nevertheless, the reduction was less than that produced by intralesional corticoid and was unable to avoid ophthalmological complications. It is considered that, in locations other than the periocular and depending on the size of the lesion, a topical corticoid can eventually be considered a therapeutic alternative.^{8,17,64}

Interferon alpha (IFN- α): endowed with an inhibitory action of the angiogenesis, IFN- α 2a and 2b have been employed during the growth phase (first year of life)

a 80% dos casos, e, por possuir ação mais lenta do que os corticóides, a droga deve ser utilizada por prazo de seis a 14 meses na dose a um a três milhões de unidades/m²/dia por via subcutânea.^{6,11}

Os efeitos colaterais mais comuns são febre, irritabilidade e sintomas semelhantes aos de quadro gripal. Neutropenia, anemia e elevação das enzimas hepáticas são discretas e transitórias. A reação adversa mais temida é a diplegia espástica, relatada em até 20% dos casos e de risco aparentemente proporcional à dose e duração do tratamento. Embora reversível na maioria dos vezes, há relatos de casos com permanência do quadro neurológico. Por essa razão os IFN α devem ser criteriosamente reservados para os hemangiomas que representam séria ameaça ao funcionamento de um órgão vital e que não responderam à terapêutica convencional com os corticóides.^{1,8,9,69}

As funções hematológicas, hepáticas, renais e tireoidianas (maior risco de formação de auto-anticorpos levando ao hipotireoidismo)^{17,70} devem ser monitoradas durante todo o tratamento. Recomenda-se acompanhamento neurológico, que se deve estender ao período pós-tratamento.^{17,71} Os IFN α não interferem no desenvolvimento da criança, e não há necessidade de suspensão da vacinação durante seu uso.^{9,64}

Quimioterapia: agentes antineoplásicos têm sido utilizados com sucesso devido à natureza proliferativa do hemangioma. A vincristina e a ciclofosfamida apresentam bons resultados no tratamento do fenômeno de Kasabach-Merritt^{8,9,72} e podem ser uma alternativa nos raros casos de hemangiomas da infância que não respondem ao corticóide ou ao INF α . A dose preconizada de vincristina é de 0,05mg/kg em crianças com menos de 10kg, ou 1,5mg/m² nas crianças acima de 10kg, por via intravenosa em sessão semanal.⁸ O número de sessões varia com a resposta ao tratamento, sendo em média necessárias de duas a cinco.⁷³

Cirurgia: geralmente indicada nos casos de emergência, naqueles em que não há resposta aos tratamentos sistêmicos ou ainda por razões estéticas, pode ser empregada sob forma de embolização, ligação arterial seletiva ou exérese simples, com ou sem reconstrução plástica.^{8,74} Hemangiomas volumosos da ponta do nariz que produzem deformidade conhecida como nariz de Cyrano, lesões perioculares com acometimento da visão e hemangiomas pequenos, de

of hemangiomas resistant to corticoids (Figures 7A and B). The response is considered satisfactory in a percentage that varies from 75 to 80% of cases, and, because it presents a slower action than the corticoids, the drug should be administered subcutaneously for a period of six to 14 months in a dose of one to three million units/m²/day.^{6,11}

The most common side effects are fever, irritability and symptoms similar to the flu picture. Neutropenia, anemia and an elevation of the hepatic enzymes, are discreet and transitory. The most feared adverse reaction is spastic diplegia, reported in up to 20% of the cases, the risk being apparently proportional to the dosage and duration of the treatment. Although most of the time it is reversible, there are reports of cases in which the neurological condition was permanent. For this reason IFN- α should be carefully reserved for hemangiomas that represent a serious threat to the function of a vital organ and that do not respond to conventional therapy with the corticoids.^{1,8,9,69}

The hematological functions, hepatic, renal and thyroidal (the major risk being the formation of auto-antibodies leading to hypothyroidism)^{17,70} should be monitored during the entire period of treatment. Neurological attendance is recommended, and should be extended well beyond the termination of the treatment.^{17,71} The use of IFN- α does not interfere in the child's development, and there is no need to suspend vaccinations during its use.^{9,64}

Chemotherapy: antineoplastic agents have been used with success due to the proliferative nature of hemangioma. Vincristine and cyclophosphamide present good results in the treatment of Kasabach-Merritt syndrome^{8,9,72} and can be an alternative in the rare cases of hemangiomas of infancy that do not respond to corticoids or INF- α . The recommended dosage of vincristine is 0.05 mg/kg for children weighing less than 10kg, or 1.5 mg/m² for children over 10kg, intravenously in weekly sessions.⁸ The number of sessions varies according to the response to the treatment, but on average two to five are necessary.⁷³

Surgery: it is usually indicated in emergencies, in those in which there is no response to the systemic treatments or even for cosmetic reasons. It may be done by means of embolization, selective arterial connection or simple exeresis, with or without plastic reconstruction.^{8,74} Voluminous hemangiomas on the tip of the nose that produce the deformity known as Cyrano-nose,

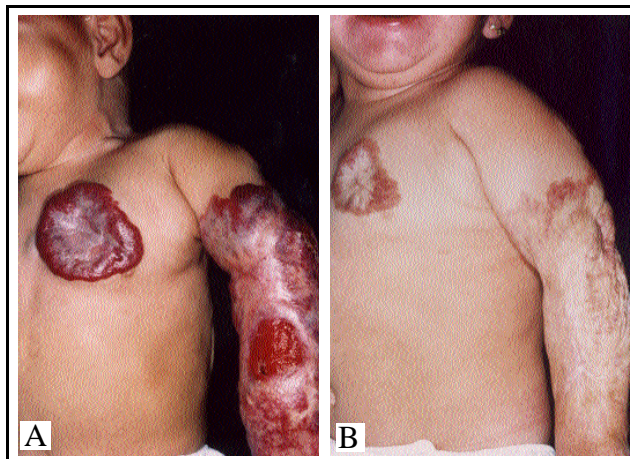


Figura 7A:
Tratamento com IFN α 2a
(2 milhões U/m²/dia,
por via subcutânea).
7B: Resultado após seis
meses de tratamento

Figure 7A:
Treatment with IFN- α and
2a (2 million U/m²/day,
subcutaneously).
7B: Result after six months
of treatment

fácil excisão, que apresentam sangramentos e infecções repetidas, são bons candidatos à cirurgia.⁷⁵ A embolização é particularmente útil nos hemangiomas, como os hepáticos, que provocam ICC ou não respondem às drogas sistêmicas.^{1,13}

A reparação cirúrgica dos defeitos resultantes da regressão da lesão deve ser realizada depois dos 10 anos, idade em que o hemangioma já atingiu seu ponto máximo de involução. Nos casos em que o hemangioma regride lentamente e os riscos de cicatrizes inestéticas são consideráveis, o tratamento cirúrgico pode ser antecipado para os quatro ou cinco anos de idade. Nessa faixa etária a criança já tem consciência do próprio corpo e pode sofrer constrangimentos em seu ambiente social, principalmente quando portadora de lesões em locais visíveis como a face.^{1,9,74}

Laser: indicado para tratamento da fase proliferativa, hemangiomas ulcerados e telangiectasias residuais. A maior restrição a seu emprego é o fato de o componente profundo do hemangioma não ser afetado pelo tratamento. O tipo mais empregado é o PDL (*pulsed dye laser*), e geralmente é necessária a sedação do paciente, em especial os de baixa idade.^{1,8,76}

Crioterapia: recomendada para lesões de pequenas dimensões, sendo usualmente necessária mais de uma sessão. Deve-se utilizar a ponteira fechada em contato direto com a lesão, e as crostas não devem ser removidas no pós-operatório. Os resultados são inconsistentes, em grande parte dependentes da habilidade do operador, e o risco de discromias permanentes deve ser considerado.^{9,16,74}

Radioterapia: muito utilizada no passado, está praticamente abandonada nos dias de hoje devido a suas seqüelas a longo prazo. Reservada para os casos que ameaçam a vida e que não responderam a outros tratamentos.^{9,16,72,77} □

periocular lesions affecting the vision and small hemangiomas, with easy excision that present bleeding and repeated infections, are all good candidates for surgery.⁷⁵ Embolization is particularly useful in the hemangiomas, such as the hepatic types, that cause CHF or those refractory to systemic drugs.^{1,13}

The surgical repairing of defects resulting from the regression of a lesion should be deferred until after 10 years of age, by which time the hemangioma has already reached its maximum point of involution. In those cases in which the hemangioma regresses slowly and the risks of unaesthetic scars are considerable, the date of surgery may be moved forward to be done at four or five years of age. In that age group children are already aware of their own body and can suffer from embarrassment in social contexts, especially when the lesions are in visible places such as the face.^{1,9,74}

Laser: this is the treatment indicated during the proliferative phase, for ulcerated hemangiomas and for residual telangiectasies. The main restriction in its use is the fact that the deeper component of the hemangioma is not affected by the treatment. The type of laser most frequently utilized is PDL (pulsed dye laser), and sedation of the patient is usually necessary, especially when very young.^{1,8,76}

Cryotherapy: it is recommended for lesions of small dimensions, but usually more than one session is necessary. The closed tip should be placed in direct contact with the lesion, and the crusts should not be removed postoperatively. The results are inconsistent and largely dependent on the ability of the operator, such that the risk of permanent dyschromia should be considered.^{9,16,74}

Radiotherapy: this was much used in the past, but is practically abandoned today because of its long-term sequelae. It is now reserved for life-threatening cases and those that do not respond to other treatments.^{9,16,72,77} □

REFERÊNCIAS / REFERENCES

- Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000; 37(8): 518-84.
- Virchow R. Angioma in die Krankhaften Geschwülste. Vol 3. Berlin: Hirshwald, 1863: 306-425 apud Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000; 37(8): 518-84.
- Wegener G. Ueber Lymphangiome. *Arch Klin Chir* 1877; 20: 641-707 apud Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000; 37(8): 518-84.
- Mulliken JB, Gloawacki, J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69(3): 412-20.
- Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983; 18(6): 894-99.
- Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375-422.
- Hand JL, Frieden IJ. Vascular birthmarks of infancy: resolving nosologic confusion. *Am J Med Genet* 2002; 108: 257-64.
- Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48(3): 477-93.
- Gampper TJ, Morgan RF. Vascular anomalies: hemangiomas. *Plast Reconstr Surg* 2002; 110(2):572-85.
- Burton BK, Schulz CJ, Angle B, Burd L. An increased incidence of haemangiomas in infants born following chorionic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995; 15: 209-14.
- Enjolras, O. Classification and management of the various superficial vascular anomalies: hemangiomas and vascular malformations. *J Dermatol* 1997; 24: 701-10.
- Fishman SJ, Mulliken JB. Vascular anomalies: a primer for pediatricians. *Pediatr Clin North Am* 1998; 45(6): 1455-77.
- Fishman SJ, Mulliken JB. Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood. *Pediatr Surg* 1993; 40(6): 1177-200.
- Werner JA, Dünne A-A, Folz BJ *et al.* Currents concepts in the

- classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaringol* 2001; 258(3): 141-9.
15. Esterly NB. Haemangiomas. In: Harper J, Oranje A, Prose N, eds. *Textbook of pediatric dermatology*. Oxford: Blackwell Science, 2000:997-1016.
 16. Dinheart SM, Kincannon J, Geronemus R. Hemangiomas: evaluation and treatment. *Dermatol Surg* 2001; 27(5):475-85.
 17. Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol* 2000; 136: 905-14.
 18. knispel J, Shaw JC. Nonhealing perineal ulcer. *Arch Dermatol* 2001; 137: 365-70.
 19. North PE, Waner M, James CA, Mizeracki A, Frieden IJ, Mihm MC. Congenital nonprogressive hemangioma. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1607-20.
 20. Liang MG. Perineal ulcerations as presenting manifestation of hemangioma. *Arch Dermatol* 2002; 138: 126.
 21. Garzon M. Hemangiomas: update on classification, clinical presentation, and associated anomalies. *Cutis* 2000; 66:325-8.
 22. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. Clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-76.
 23. Garzon MC, Frieden IJ. Hemangiomas: when to worry. *Pediatric Annals* 2000; 29(1): 58-67.
 24. Dohil MA, Baugh WPB, Eichenfield LF. Vascular and pigmented birthmarks. *Pediatr Clin North Am* 2000; 47(4): 783-812.
 25. Martinez-Perez D, Fein NA, Boon LM, Mulliken JB. Not all hemangiomas look like strawberries: uncommon presentations of the most common tumor of infancy. *Pediatr Dermatol* 1995; 12(1): 1-6.
 26. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 341(3):173-81.
 27. Eichenfield LF. Evolving knowledge of hemangiomas and vascular malformations. *Arch Dermatol* 1998; 134:740-2.
 28. Marchuk DA. Pathogenesis of hemangioma. *J Clin Invest* 2001; 107(6): 665-6.
 29. Folkman J. Toward a new understanding of vascular proliferative disease in children. *Pediatrics* 1984; 74(5):850-6.
 30. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HPW, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz AB. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994; 93:2357-64.
 31. Battegay EJ. Angiogenesis: mechanistic insights, neovascular diseases, and therapeutic prospects. *J Mol Med* 1995; 73:333-46.
 32. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis PF. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 2000; 106(3):529-38.
 33. Cohen MM. Vasculogenesis, angiogenesis, hemangiomas and vascular malformations. *Am J Med Genet* 2002; 108: 265-74.
 34. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31(1):11-22.
 35. Mueller BU, Mulliken JB. The infant with a vascular tumor. *Seminars in Perinatology* 1999; 23(4): 332-40.
 36. Bree AF, Siegfried E, Sotelo-Avila C *et al*. Infantile hemangiomas. Speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol* 2001; 137:573-7.
 37. North PE, Waner M, Mizeracki A *et al*. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001; 137:559-69.
 38. Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin* 1998; 16(3): 455-88.
 39. Donnelly LF, Adams DM, Bisset GS. Vascular malformations and hemangiomas: a practical approach in a multidisciplinary clinic. *AJR* 2000; 174: 597-608.
 40. Dubois J, Patriquin HB, Gare L *et al*. Soft tissue hemangiomas in infants and children: diagnosis using doppler sonography. *AJR* 1998; 171: 247-52.
 41. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HPW *et al*. Soft tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology* 2000; 214(3): 747-54.
 42. Kern S, Niemeier C, Darge K, Merz C, Laubenberger J, Uhl M. Differentiation of vascular birthmarks by MR imaging. *Acta Radiol* 2000; 41:453-7.
 43. Teo EHV, Strouse PJ, Hernandez RJ. MR imaging differentiation of soft-tissue hemangiomas from malignant soft-tissues masses. *AJR* 2000; 174:1623-8.
 44. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HPW, Burrows PE. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg* 2001; 107(7):1647-54.
 45. Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW. Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood. *Am J Surg Pathol* 1993; 17(4):321-8.
 46. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001; 44(6): 962-72.
 47. Huang SA, Tu HM, Harney JW *et al*. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *New England J Med* 2000; 343(3): 185-9.
 48. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997; 131(4):643-6.
 49. Kushner BJ, Madison. Hemangiomas. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 835-6.
 50. Lopriore E, Markhorst DG. Diffuse neonatal haemangiomatosis: new views on diagnostic criteria and prognosis. *Acta Paediatr* 1999; 88: 93-7.
 51. Ho VWG, Krol A, Bhargava R, Osiovich H. Diffuse neonatal haemangiomatosis. *J Paediatr Child Health* 2000; 36: 286-9.
 52. Herszkowicz L, Alves EV, Romiti R, Oliveira ZNP. Benign neonatal hemangiomatosis with mucosal involvement. *Arch Dermatol* 2001; 137(6): 328-9.
 53. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001; 139(1):117-23.
 54. Kasabach, HH, Merritt, KK. Capillary hemangioma with extensive purpura, report of a case. *Am J Dis Child* 1940; 59:1063-70.
 55. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E *et al*. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997; 130(4): 631-40.
 56. Enjolras O, Mulliken JB, Frieden IJ *et al*. Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in 41 patients. *J Am Acad Dermatol* 2000; 42(2): 225-235.
 57. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haematol* 2001; 112(4): 851-62.
 58. Frevel T, Rabe H, Ückert F, Harms E. Giant cavernous haemangioma with Kasabach-Merritt syndrome: a case report and review. *Eur J Pediatr* 2002; 161: 243-6.
 59. Drolet BA, Scott LA, Esterly NB, Gosain AK. Early surgical

- intervention in a patient with Kasabach-Merritt phenomenon. *J Pediatr* 2001; 138(5):756-8.
60. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular cutaneous anomalies in children: malformations and hemangiomas. *Pediatr Surg Int* 1996; 11; 290-5.
61. Frieden IJ. Management of hemangiomas. Special symposium. *Ped Dermatol* 1997; 14(1): 57-83.
62. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics* 1998; 101(3): 446-52.
63. Enjolras O, Riche MC, Merland JJ, Escande JP. Management of alarming hemangiomas in infancy: a review of 25 cases. *Pediatrics* 1990; 85(4):491-8.
64. Brown TJ, Friedman J, Levy ML. The diagnosis and treatment of common birthmarks. *Clin Plast Surg* 1998; 25(4): 509-25.
65. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr* 1996; 128: 141-6.
66. Bennett ML, Fleischer AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas. *Arch Dermatol* 2001; 137: 1208-13.
67. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104(6):1616-23.
68. Garza G, Fay A, Rubin PAD. Treatment of pediatric vascular lesions of the eyelid and orbit. *Int Ophthalmol Clin* 2001; 41(4): 43-55.
69. 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(3): 527-30.
70. Dubois J, Hershon L, Carmant L, Bélanger S, Leclere JM, David M. Toxicity profile of interferon alfa-2b in children: a prospective evaluation. *J Pediatr* 1999; 135: 782-5.
71. Greinwald JH, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJH. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999; 125: 21-7.
72. Zvulunov A, Metzker A. Hemangiomas and vascular malformations: unapproved treatments. *Clin Dermatol* 2002; 20: 660-7.
73. Perez J, Pardo J, Gomez C. Vincristine- an effective treatment of corticoid-resistant life-threatening infantile hemangiomas. *Acta Oncol* 2002; 41(2):197-9.
74. Frieden IJ. Which hemangiomas to treat and how? *Arch Dermatol* 1997; 133: 1593-95.
75. Demiri EC, Pelissier P, Genin-Etcheberry T, Tsakoniatis N, Martin D, Baudet J. Treatment of facial haemangiomas: the present status of surgery. *Br J Plast Surg* 2001; 54(8): 665-74.
76. Lanigan SW. Treatment of vascular naevi in children. *Hosp Med* 2001; 62(3): 144-7.
77. Ogino I, Torikai K, Kobayashi S, Aida N, Hata M, Kigasawa H. Radiation therapy for life or function-threatening infant Hemangioma. *Radiology* 2001; 218(3): 834-9.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA: / MAILING ADDRESS:

Bernardo Gontijo
Rua Domingos Vieira, 300 - Conj. 505 - Sta. Efigênia
Belo Horizonte MG 30150-240
Tel/Fax: (31) 3241-1185 / 3241-6691
E-mail: bernardogontijo@terra.com.br

1. Em relação ao hemangioma da infância, assinale a alternativa **incorreta**.
 - a) Acomete predominantemente cabeça e pescoço
 - b) Apresenta predileção pelo sexo feminino
 - c) Evolução e regressão podem ser observadas simultaneamente na mesma lesão
 - d) O período de crescimento atinge seu ponto máximo aos dois anos
 - e) Pode estar presente ao nascimento
2. Em relação às malformações vasculares, assinale a alternativa **incorreta**.
 - a) Apresentam regressão espontânea
 - b) Associam-se com frequência a síndromes
 - c) Crescem proporcionalmente ao crescimento do paciente
 - d) Estão presentes ao nascimento na maioria dos casos
 - e) São classificadas conforme o componente vascular predominante
3. Em relação ao hemangioma da infância, assinale a alternativa **incorreta**.
 - a) As alterações histológicas são semelhantes nos hemangiomas superficiais e profundos
 - b) As ulcerações representam a complicação mais comum
 - c) Lesões volumosas podem associar-se à insuficiência cardíaca congestiva
 - d) O diagnóstico é eminentemente clínico
 - e) O hipotireoidismo associado ocorre por mecanismos auto-ímmunes
4. Qual dos seguintes marcadores imuno-histoquímicos é específico do hemangioma da infância?
 - a) CD 31
 - b) Fator de Von Willebrand
 - c) GLUT 1
 - d) S-100
 - e) Uroquinase
5. Assinale a alternativa **incorreta**:
 - a) As manchas salmão constituem a anomalia vascular mais comum ao nascimento
 - b) As manchas salmão localizadas na nuca podem ser permanentes
 - c) Hemangiomas congênitos apresentam negatividade para o antígeno GLUT 1
 - d) O granuloma piogênico é frequentemente precedido por trauma.
 - e) O granuloma piogênico assemelha-se histologicamente ao hemangioma da infância
6. Em relação aos hemangiomas congênitos, assinale a alternativa **incorreta**.
 - a) As lesões encontram-se totalmente desenvolvidas ao nascimento
 - b) Apresentam características clínicas e histológicas bem distintas do hemangioma da infância
 - c) Podem crescer proporcionalmente ao crescimento do paciente
 - d) Podem regredir durante o primeiro ano de vida
 - e) São tumores vasculares raros
7. Em relação ao hemangioendotelioma kaposiforme, assinale a alternativa **incorreta**.
 - a) Associa-se com frequência ao fenômeno de Kasabach-Merritt
 - b) É tumor de crescimento lento
 - c) Histologicamente é mais invasivo do que o hemangioma da infância
 - d) Não apresenta predileção por sexo
 - e) Pode estar presente ao nascimento
8. Em relação ao angioma em tufo, assinale a alternativa **incorreta**.
 - a) Associa-se com frequência ao fenômeno de Kasabach-Merritt
 - b) É tumor de crescimento lento
 - c) Pode acometer grandes áreas do tronco
 - d) Seu nome deriva de suas características histológicas
 - e) Surge geralmente na adolescência
9. Em relação às ulcerações dos hemangiomas da infância, assinale a alternativa **incorreta**.
 - a) Acometem comumente o perineo
 - b) Constituem a complicação mais comum
 - c) Induzem resolução mais rápida da lesão
 - d) Podem estar presentes antes de o hemangioma tornar-se clinicamente detectável
 - e) São mais comuns durante a fase de proliferação do hemangioma
10. Em relação às complicações do hemangioma da infância, assinale a associação **incorreta**.
 - a) Alteração da visão - hemangioma da pálpebra superior
 - b) Comprometimento da respiração - hemangioma subglótico
 - c) Deformidades estéticas - hemangioma da região da mama
 - d) Insuficiência cardíaca congestiva - hemangiomas múltiplos
 - e) Surdez - hemangioma da parótida

Questões e Resultados das Questões / *Questions and Answers to Questions*

11. Em relação à hemangiomatose neonatal disseminada, assinale a alternativa **incorreta**.

- a) Acomete três ou mais órgãos
- b) Apresenta prognóstico reservado
- c) O acometimento hepático implica maior risco de insuficiência cardíaca congestiva
- d) O acometimento visceral pode ocorrer na ausência de lesões cutâneas
- e) Os pulmões são o órgão extracutâneo mais afetado

12. Em relação ao fenômeno de Kasabach-Merritt, assinale a alternativa **incorreta**.

- a) A trombocitopenia é geralmente grave
- b) As lesões residuais são mais desfigurantes do que as do hemangioma da infância
- c) Associa-se classicamente ao hemangioma comum da infância de grandes dimensões
- d) Há redução dos níveis de fibrinogênio
- e) Não há predileção por sexo.

13. Em relação à corticoterapia nos hemangiomas da infância, assinale a alternativa **incorreta**.

- a) A fácies cushingóide é o efeito colateral mais comum
- b) A vacinação deve ser suspensa até um mês após o término do tratamento
- c) Deve ser empregada apenas na fase proliferativa do tumor
- d) O retardo do crescimento é reversível após os dois anos de idade
- e) Os resultados são lentos, em geral após o segundo mês de tratamento

14. Os seguintes efeitos colaterais podem ser atribuídos ao interferon alfa, **exceto**:

- a) Anemia
- b) Diplegia espástica
- c) Febre
- d) Neutropenia
- e) Retardo do crescimento

15. Em relação às indicações terapêuticas mencionadas abaixo, assinale a associação **incorreta**:

- a) Corticoterapia sistêmica - hemangiomas em fase de crescimento
- b) Exérese cirúrgica - lesão de pequenas dimensões
- c) Laser - lesões ulceradas
- d) Interferon alfa - hemangiomatose neonatal benigna
- e) Vincristina - hemangiomas resistentes aos corticóides e ao interferon alfa

GABARITO

Cicatrização: conceitos atuais e recursos auxiliares -
Parte II

2003; 78(5): 525-542

1 - c	11 - a
2 - b	12 - d
3 - d	13 - e
4 - a	14 - a
5 - b	15 - d
6 - c	16 - b
7 - e	17 - e
8 - c	18 - d
9 - b	19 - c
10 - e	20 - a