الجمهورية العربية السورية
جامعة دمشق
كلية الطب البشري
قسم الأمراض الجلدية والزهرية

الورم الوعائي الدموي الطفلي:
(دراسة سببية، سريرية)
Infantile Hemangioma:
Etiological and clinical Study

بحث علمي أعد لنيل شهادة الدراسات العليا (الماجستير)
في الأمراض الجلدية والزهرية

إعـــداد :
الدكتورة رشا محمد مصطفى

إشـــراف :
م. د. عمـــر ليـلا

٢٠١٠ - ٢٠١١

الدراسة النظرية

الوعاؤوم الدموي الطفلي أو الورم الوعائي الدموي الطفلي :

(infantile haemangioma)

التعريف: ورم وعائي سليم يظهر خلال الأشهر الأولى للحياة، ويتميز بنموذج تكاثر سريع، يتبع بفترة تراجع أبطأ.

لمحة تاريخية:

يستخدم الآن مصطلحي (الوعاؤوم الدموي الطفلي) و(وعاؤوم الطفولة الدموي) لوصف مجموعة محددة من الأورام الوعائية التي تظهر خلال الطفولة وتتميز بخصائص سريرية ونسيجية مميزة.

ـ عُرِف الوعاؤوم الدموي في الأدب الطبي منذ قرون عديدة وأعطي أسماء متنوعة مثل nevus maternus (الوحمة التوليدية).

Angioma simplex (الوعاؤوم البسيط).

Angioma cavernosum (الوعاؤوم الكهفي)، angio dysplasia (عسرة التصنع الوعائية)، straw berry nevus (وحمة الفريز)، capillary hemangioma (الوعاؤوم الدموي الشعري) [١]

ـ استخدم مصطلح الوعاؤوم الدموي لوصف أنواع مختلفة من الاضطرابات الوعائية متضمنة التشوهات الوعائية، وأصبح الوعاؤوم الدموي مصطلح عام استخدم لوصف كل من الآفات الوعائية الخلقية والمكتسبة، دون الأخذ بعين الاعتبار الاختلاف في سيرها الحيوي.

ـ أحد أكثر التطورات المهمة في دراسة الوحمات الوعائية كان اقترح نظام تصنيف بيولوجي.

أول ما اقترح Mulliken و Glowacki [٢] في عام ١٩٨٢م أن الوحمات الوعائية يجب أن تصنف بحسب سيرها البيولوجي والسريري.

وقد عدل هذا التصنيف بشكل طفيف في عام ١٩٩٦ من قبل المجتمع العالمي لدراسة الاضطرابات الوعائية (جدول ١) [٣].

. يقسم هذا التصنيف الوحمات الوعائية إلى مجموعتين كبيرتين:

الأورام الوعائية والتشوهات الوعائية.

جدول (١) الوحمات الوعائية عند الأطفال:

الوعاؤوم الدموي الطفلي	التشوه الوعائي
سريريا: . عادة غائب عند الولادة. (غالباً وجود آفة سلفية) أحياناً آفة كاملة التشكل. . تكاثر سريع. . تراجع عفوي على مدى سنوات	. عادة موجود عند الولادة. . امتداد بطيء متناسب مع النمو. . تستمر إلى البلوغ.
الوبائيات: . أكثر شيوعاً عند الإناث (٣ . ٥: ١) . الخدج < ١٥٠٠غ ـ أطفال لأمهات بعد أخذ عينة من الزغابات المشيمية.	لا يوجد توزع متعلق بالجنس أو الحمل
نسيجياً: . مرحلة التكاثر: فرط تصنع خلايا بطانية بشكل فصيصي، خلايا بدينة، غشاء قاعدي بارز. ـ مرحلة التراجع: نسيج ليفي شحمي بعض الخلايا البدينة.	يعتمد على النوع غالباً قنوات وعائية غير منتظمة.
الكيمياء النسيجية المناعية: Glut١ ، مستضد LewisY ، merosin ، FγcRII إيجابية.	كل ما سبق سلبي.

الأورام الوعائية:

تتميز بتكاثر خلوي وتتضمن الوعاؤوم الدموي الطفلي، الحيبيوم المقيح ذو البدء المتأخر، والأورام الوعائية الأخرى النادرة التي يمكن أن تظهر خلال فترة الرضاعة أو الطفولة الباكرة متضمنة Tufted angioma (الوعاؤوم الحزمي)

و Kaposiform hemangioendothelioma (البطانوم الوعائي الدموي كابوزي الشكل). (جدول ٢)

أما التشوهات الوعائية: فيعتقد أنها تمثل أخطاء في التخلق الوعائي الشكلي وعادة ما تلاحظ خلال مرحلة الوليد لكن تختلف عن الوعاؤومات الدموية الطفلية بأنها لا تتكاثر بسرعة خلال السنة الأولى من العمر ولا تزول عفوياً، وتختلف التشوهات الوعائية عن بعضها بنوع الأوعية عسيرة التصنع التي تتألف منها وخصائص الجريان فيها.

. سمح استخدام مصطلحات نوعية للباحثين بتصنيف الوحمات الوعائية بشكل أفضل والتنبؤ بسيرها السريري وإنذارها. وامتد التصنيف البيولوجي ليشمل المظاهر المميزة النسيجية والنسيجية الكيماوية المناعية التي تساعد في تمييز الوعاؤومات الدموية الطفلية عن الأورام الوعائية الأخرى. ولسوء الحظ بالرغم من القبول الكبير لنظام التصنيف البيولوجي لا زال الالتباس موجوداً في المجتمع الطبي والأدب الطبي [٤].

جدول (٢): التصنيف البيولوجي للوحمات الوعائية:

الأورام الوعائية:

*الوعاؤوم الدموي الطفلي.

*الوعاؤوم الدموي الخلقي.

* Kaposiform hemangioendothelioma (البطانوم الوعائي الدموي كابوزي الشكل).

*Tufted angioma (الوعاؤوم الحزمي).

*الحبيبوم المقيح.

*Congenital Hemangiopericytoma

التشوهات الوعائية:

* تشوهات الأوعية الشعرية (بطيئة الجريان)

* التشوهات الوريدية (بطئية الجريان)

. نموذجية.

. مع خلايا كبية.

* التشوهات اللمفية (بطيئة الجريان).

. الكيسيّة الكبيرة macro cystic

. الكيسيّة الصغيرة micro cystic

* التشوهات الشريانية الوريدية (سريعة الجريان).

* التشوهات المشتركة (بطيئة وسريعة الجريان).

الوبائيات:

. الوعاؤوم الدموي الطفلي: هو ورم النسج الرخوة الأكثر شيوعاً في مرحلة الطفولة. تلاحظ معظم الآفات خلال الأسابيع القليلة الأولى بعد الولادة وتصيب ١٠ . ١٢% من الرضع بحلول السنة الأولى من العمر مع انتشار ١ . ٢,٥% في مرحلة الوليد الباكرة.

حدوث الوعاؤوم الدموي الطفلي أكثر شيوعاً عند القوقازيين من بقية الأعراق. [٥] وهو أكثر شيوعاً عند الإناث من الذكور بمعدل إناث / ذكور ٢ . ١/٥ ([٦] . [٨]) و تشاهد الوعاؤومات الدموية ذات الاختلاطات أكثر عند الإناث بمعدل: إناث / ذكور ١/٧ [٩]

والوعاؤومات الدموية الطفلية أكثر شيوعاً عند الخدج ،وهي تحدث في ٢٣ . ٣٠% عند ناقصي وزن الولادة أقل من ١٠٠٠غ وفي ١٥% بوزن بين ١٠٠٠ . ١٥٠٠غ ([٥] . [١٠]).

وهناك زيادة ثلاثة أضعاف في حدوث الوعاؤومات الدموية الطفلية بعد أخذ عينة من الزغابات المشيمية [١١].

وفي دراسة حشدية مستقبلية متعددة المراكز لأكثر من ١٠٠٠ رضيع من US مصابين بالوعاؤوم الدموي الطفلي تبحث في الأسباب الوبائية والديموغرافية مع مقارنة البيانات مع البيانات الإحصائية الوطنية الحيوية للأطفال المولودين في US في عام ٢٠٠٢ لوحظت بعض الفروقات المهمة. حيث أن الأطفال في هذه الدراسة كانوا أكثر ميلاً لأن يكونوا إناثا، من عرق قوقازي، ناقصي وزن الولادة، خدج، جزءمن حمل متعدد، وأمهات المصابين بالوعاؤوم الدموي الطفلي، كانوا أكثر ميلاً لأن يكونوا بعمر متقدم [١٢].

عادة ما تظهر الوعاؤومات الدموية الطفلية بشكل فرادي بالرغم من أن Margileth و Museles [١٣] سجلوا حدوث عائلي في ١٠% من الحالات في عام ١٩٦٥ وأجري التحليل الجنيني لأولئك على أمل تحديد الجين المسبب الذي قد يكون متورط في إمراضية الوعاؤوم الدموي الطفلي [١٤ . ١٥].

الآلية الإمراضية:

الوعاؤومات الدموية الطفلية هي آفات تكاثرية تتألف من خلايا بطانية (EC)، Pericytes داعمة، خلايا نقوية، وخلايا أخرى مثل أرومات الليف والخلايا البدينة [١٦ . ١٧].

يقترح فحص EC من وعاؤومات معزولة أن الوعاؤومات الدموية تنشأ من انتشار نسيلي غير مسيطر عليه للـ EC [١٨] والاشارت لهذا التكاثر يمكن أن تأتي من اشارات خلوية موضعية شاذة وطفرات جسمية في EC أو Pericytes [١٩ . ٢٠].

وإن العمليات التي تقود إلى تطور أوعية دموية جديدة معقدة وغير مفهومة بشكل جيد.

في الوعاؤومات الدموية الطفلية في مرحلة التكاثر هناك زيادة في التعبير عن عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) وعامل نمو أرومات الليف الأساسي [٢١ . ٢٢] وعوامل النمو الأخرى مثل عامل نمو الأنسولين والانتعزينات ذات الصلة بالاستحداث الوعائي، ويتم التعبير عن $\alpha_5\beta_3$ و $\alpha_5\beta_1$ أيضاً في المرحلة التكاثرية للوعاؤومات [٢٣].

أما في طور التراجع للوعاؤومات ينقص التعبير عن VEGF مع زيادة التعبير عن البروتينات المترافقة مع الموت الخلوي المبرمج [٢٤].

يظهر فحص mRNA لجينات الاستحداث الوعائي من EC المأخوذة من الوعاؤوم الدموي تعبير عالي لـ VEGF receptor – ٢ ومستقبلات angiopoetin ،Tie١، Tie٢ و angiopoetin-٢ [٢٥]

تتميز بطانة الوعاؤوم الدموي الطفلي عن البطانة الوعائية الطبيعية بالتعبير عن واسمات نقوية CD١٤ , CD١٥ , CD٣٢ , CD٨٣ والتي تعزز دور الخلايا النقوية في نمو هذه الأورام [٢٦]. بالرغم من أن قليل من الاهتمام قد ركز على دور الخلايا الجذعية الميزانشيمية في تطور الوعاؤومات الدموية الطفلية، فإن الخلايا الجذعية المعزولة من الوعاؤومات الدموية الطفلية لم تظهر أنها نسيلية ووجد أنها تتمايز إلى نسيج شحمي وهذه ربما لها علاقة بتطور الفضلة الليفيّة الشحمية التي تبقى بعد التراجع [٢٧].

وبالرغم من أنه لم تعزل طفرات جينية نوعية لهذه الوعاؤومات، فقد سجل حدوث لا فعالية غير عشوائية في الصبغي X في الخلايا البطانية من الوعاؤومات في مرحلة التكاثر [١٨ . ١٩] وطفرات في مستقبلات VEGF في ٢ / ١٥ من الوعاؤومات الدموية في مرحلة التكاثر [١٩].

من الواضح الآن أن EC من الوعاؤومات الدموية الطفلية يمكن أن تفرق عن الأورام الوعائية الأخرى، والتشوهات الوعائية عن طريق واسمات السطح مثل GLUT-١ (بروتين نقل الغلوكوز نمط الكريات الحمر) ، مستضد LewisY ، FCγreceptorII و merosin [٢٨ . ٢٩] وهذه الواسمات يتم التعبير عنها أيضاً بمستويات عالية على الأوعية الدموية المشيمية، مما قاد الباحثين للافتراض أن نموذج المشيمة يمكن أن يكون إما نتيجة طفرة جسمية للجين المنظم في الخلايا السلفية للخلايا البطانية أو أن الخلايا البطانية المشيمية تطلق بشكل صمات إلى دوران الجنين [٢٩].

هناك دعم متزايد لفرضية المنشأ المشيمي، نتيجة التشابه الكبير بين النسج المشتقة من المشيمة ونسج الوعاؤوم الدموي.[٣٠].

أظهرت الدراسات الكيمياوية النسيجية المناعية التي تستقصي التعبير عن الواسمات الوعائية النوعية أن EC للوعاؤومات الدموية الطفلية تبدي ايجابية ل CD٣٤ و LYVE-١ الواسم للأوعية اللمفاوية لكنها سلبية Prox-١ [٣١ . ٣٢].

وبما أن هذا يشبه التعبير الظاهري للوريد الأساسي خلال مرحلة تخلق المضغة فمن المحتمل أن الوعاؤوم الدموي الطفلي متوقف في مرحلة باكرة من التمايز الوعائي [٣٣].

ومن الواضح أن فهم الآلية الإمراضية للوعاؤومات الدموية الطفلية ما زال قيد التطور. (٣٤)

المظاهر السريرية:

تملك معظم الوعاؤومات الدموية الطفلية مظاهر سريرية نموذجية، ونموذج نمو مميز حيث أن معظم الآفات تظهر خلال الأسابيع القليلة الأولى من الحياة. (٣٥) بالرغم من أن حدوث الوعاؤومات الدموية الخلقية المذكورة في الأدب الطبي مختلف حيث يتراوح بين ١٥ . ٦٠% (٣٦).

هناك عدة مجموعات مميزة للوعاؤومات الدموية الملاحظة في مرحلة الوليد:

① آفات سلفية للوعاؤوم الدموي الطفلي.

② الوعاؤومات الدموية النموذجية التي تظهر في مرحلة الوليد.

③ النوع النادر للوعاؤومات الدموية الخلقية التي تظهر تكاثر داخل الرحم ونمو قليل في حال حدوثه بعد الولادة ومن ثم تراجع سريع أو تراجع غير كامل أو غياب التراجع وأطلق على هذه المجموعة مصطلح الوعاؤومات الدموية الخلقية المتراجعة بسرعة (RICH) والوعاؤومات الدموية الخلقية غير المتراجعة (NICH) والوعاؤومات غير المتطورة.(٣٩-٣٧-٣٨)

قد تظهر الآفات السلفية للوعاؤوم الدموي الطفلي بشكل توسع شعريات محاط بحافة من الشحوب، أو بشكل بقع زهرية اللون،أو بقع زرقاء كدمية. (٤٠) ويمكن أن تشبه البقع الزهرية التشوهات الوعائية الشعرية والفحص المتكرر ضروري للتشخيص. (٤١)

قد تكون نادراً منطقة من التقرح على الشفة أو العجان علامة إنذار لتطور وعاؤوم دموي طفلي و يمكن أن تلتبس في مرحلة الوليد مع أخماج جرثومية أو فيروسية

والخزعة من الآفة المتقرحة قد لا تكون مشخصة لوعاؤوم دموي طفلي لكن مراقبة الموقع بشكل متكرر مع نمو الطفل عادة ما يوضح التشخيص [٤٢].

قد يظهر الوعاؤوم الدموي الطفلي في أي مكان من سطح الجلد أو الأغشية المخاطية. (٤٣)

يحدّد المظهر السريري للوعاؤوم الدموي بموقعه ضمن الجلد أو النسيج تحت الجلد. فالوعاؤومات السطحية تتوضع في الأدمة السطحية وتكون بلون أحمر ساطع خلال مرحلة التكاثر ويكون السطح مفصص بشكل ناعم واستخدم مصطلح وعاؤوم الفريز لوصفها. (٤٤)

الأقل شيوعاً وربما الأكثر أهمية هو النموذج اللويحي المنتشر الأكبر أو النموذج المقطعي للوعاؤومات الدموية السطحية حيث تبدأ هذه الآفات كبقع حمامية إما متلاقية أو شبكية وتظهر على سطحها خلال بضعة أسابيع حطاطات ولويحات حمامية. (٤٥)

أما الوعاؤومات الدموية العميقة فتتوضع في الأدمة العميقة و/ أو تحت الجلد.

والتي لا تظهر عادة في بداية فترة الوليد وتلاحظ خلال بضعة أسابيع من العمر، حيث تظهر ككتل دافئة بلون أرجواني مزرق دون أو مع تغيرات جلدية سطحية أصغرية مما يجعلها أكثر صعوبة في التشخيص من الوعاؤومات الدموية السطحية أو المختلطة. [٤٦].

وجود الأوردة المتوسعة أو توسع الشعريات فوق الوعاؤوم الدموي العميق يدل على أن الآفة من مصدر وعائي. غالباً ما تملك الوعاؤومات الأكبر العميقة تزويد دموي شرياني في ذروة مرحلة النمو. لذلك قد تظهر نفخة بالفحص الفيزيائي وتبدي جريان سريع على الإيكو دوبلر مما يطرح إمكانية التشوه الوريدي الشرياني وتساعد الاستقصاءات الشعاعية المفصلة في التشخيص. (٤٧)

وهناك عدد من الوعاؤومات الدموية الطفلية التي تبدي مركبات سطحية وعميقة معاً. فتظهر خلال مرحلة التكاثر لويحة وعائية سطحية محددة بوضوح والتي تعلو مركب عميق محدد بوضوح أقل.

الوعاؤومات الدموية السطحية هي النموذج الأكثر شيوعاً من الوعاؤومات الدموية الطفلية حيث تمثل حوالي ٥٠ . ٦٠% من الحالات.

وتمثل الوعاؤومات الدموية الطفلية المختلطة (سطحية وعميقة معا) ٢٥ . ٣٠% من الحالات.

وتمثل الوعاؤومات الدموية الطفلية العميقة ١٥% من الحالات [٤٨]

صنفت عدة دراسات مؤخراً الوعاؤومات الدموية بالاعتماد على نموذج إصابة الجلد والنسيج تحت الجلد ووجد أن هذه الخصائص يمكن أن تكون مفيدة في التنبؤ بالإنذار [٤٩ . ٥٠].

صنفت الوعاؤومات الدموية أيضاً بالاعتماد على شكلها وتوزعها إلى:

① آفات بؤرية: التي تظهر من بؤرة مفردة.

② آفات مقطعية: التي تملك نموذج منتشر والتي تعود إلى موقع تشريحي واسع أو تنشأ من وحدة تطورية مميزة مثل الأذن أو ذروة الأنف. ويستخدم أيضاً مصطلح المنتشر أو الشبيه باللويحة لوصف هذه المجموعة.

③ في بعض الحالات من الصعب تصنيف الآفات ويطلق عليها مصطلح غير محدد indeterminate.

يعتقد أن الآفات المقطعية لها علاقة بحدوث أعلى للتشوهات الجهازية متضمنة متلازمة PHACES، تشوهات النخاع الشوكي، التشوهات المعدية والمعوية، والبولية والتناسلية.

يصيب أكثر من ٥٠% من الوعاؤومات الدموية الطفلية الرأس والعنق.

(٥١)

وصف الباحثون أربع مقاطع وجهية بدئية دعيت ب S_1 إلى S_4 حيث افترض أن هذه النماذج تزود دلائل مفيدة على إمراضية الوعاؤومات الوجهية وتطور الوجه.

S_1 (Fronto temporal segment): المقطع الجبهي الصدغي.

S_2 (maxillary segment): المقطع الفكي العلوي.

S_3 (Mandibular segment): المقطع الفكي السفلي.

S_4 (Frontonasal segment): المقطع الأنفي الجبهي.

هناك تظاهر غير شائع للوعاؤوم الدموي الطفلي هو (1H- MAG).

Infantile hemangioma with minimal or arrested growth

الوعاؤوم الدموي الطفلي مع النمو الأصغري أو المتوقف، والذي أشير سابقاً بالوعاؤوم الدموي المجهض، الشبكي، أو متوسع الشعريات telangiectatic Hemangiona.

هذه IHS تملك مركب تكاثري أقل من ٢٥% من مساحة سطحها الكلية والتي تكون في معظمها مسطحة ويمكن أن تتظاهر بتورد حمامي للجلد المصاب ويمكن أن يلتبس هذا النوع مع تشوه الأوعية الشعرية لكن خصائص النمو ووجود توسع شعريات مرئي يساعد في التفريق. وجد ترافق هذا النموذج مع اضطرابات خلقية وعائية كامنة وخارج جلدية أخرى مثل متلازمات (PELVIS , PHACES) ومع اضطرابات وعائية على الأطراف، بالإضافة إلى أنها تبدي تفضيل للنصف السفلي من الجسم على عكس الوعاؤومات الدموية الطفلية الكلاسيكية.(٥٢-٥٣)

السير الطبيعي للوعاؤومات الدموية الطفلية:

أظهرت دراسات السير الطبيعي نموذج النمو المميز للوعاؤوم الدموي الطفلي حيث لوحظ ثلاث مراحل: التكاثر، التراجع، الوعاؤوم المتراجع.

تتكاثر الوعاؤومات الدموية الطفلية بشكل كلاسيكي لعدة أشهر حيث وجد أن فترة التكاثر الأساسية هي خمسة أشهر (بيانات ISSUA ٢٠٠٦). أما الآفات الأعمق تتكاثر حتى السنة من العمر.

يصبح الوعاؤوم خلال مرحلة التكاثر أكثر دفئاً وأكثر قساوة في القوام ويمكن أن يظهر سطح الوعاؤومات الدموية السطحية متوتراً. أما الوعاؤومات الدموية الطفلية العميقة والمختلطة فغالباً ما يشعر بها صلدة أكثر باللمس خصوصاً خلال النشاط أو البكاءأثناء مرحلة التكا ثر .

يمكن أن يبدأ التراجع بشكل باكر خلال السنة الأولى من العمر ويستمر لعدة سنوات حيث أن تغير اللون من الأحمر الساطع إلى الأحمر الرمادي الباهت مع تسطح سطح الآفة غالباً هي العلامات الأبكر للتراجع في الوعاؤومات الدموية السطحية.
يلاحظ الأهل غالباً أن اللويحة السطحية تتجزأ إلى جزر أصغر قبل الاختفاء.
خلال تراجع الورم تصبح الكتلة أقل قساوة وتبدي قواماً شحمياً. وتبدي الآفات الأكبر توترا أقل أثناء البكاء والنشاط [٥ . ٥١].
أظهرت دراسات السير الطبيعي للوعاؤومات الدموية الطفلية غير المعالجة أن ٣٠% من الآفات تتراجع خلال ٣ سنوات، ٥٠% من الآفات تتراجع خلال ٥ سنوات، ٧٠ % تتراجع خلال ٧ سنوات.
وأكثر من ٩٠% خلال ٩ سنوات [٥ . ٨ . ٥١].
هناك تنوع كبير بما يبقى بعد تراجع الورم يتراوح من الاختفاء الكامل للآفات،أو توسع شعريات أو الأكثر شيوعاً بقايا ليفية شحمية.
وهناك العديد من المتغيرات التي قد تؤثر على النتيجة النهائية فالآفات التي تتأخر بالبدء بالتراجع تتراجع بشكل غير كامل. بالإضافة إلى أن الوعاؤومات في مواقع معينة مثل الشفاه، الأنف، والوجنات تترك بقايا مشوهة أكثر، والوعاؤوم الدموي الطفلي المتقرح يميل لأن يترك ندب صفراء أو بيضاء.

الإختلاطات:

لا تسبب معظم الوعاؤومات الدموية الطفلية أية مشاكل مهمة على المدى القريب أو البعيد، لكن يمكن أن تسبب مراضة هامة في أقلية ملحوظة. وإن عمر المريض ونموذج نمو الوعاؤوم تعتبر عوامل أساسية في التنبؤ بالاختلاطات.
اختلاطات الوعاؤوم الدموي الطفلي هي: التقرح . القصور القلبي . سوء وظيفة الرؤية – انسداد السبيل التنفسي . انسداد قناة السمع . التشوه الشكلي.
التشوهات المرافقة: متلازمة PHACES، تشوهات النخاع الشوكي.

التقرح:

هو الاختلاط الأكثر شيوعاً للوعاؤومات الدموية الطفليةحيث يحدث في حوالي ٨ . ١٣% من الحالات [٥٤].

وهو عادة مشكلة خلال مرحة التكاثر. الآلية المرضية للتقرح غير معروفة لكن العوامل المساهمة المحتملة تتضمن الاحتكاك، الاستعمار الجرثومي الموضعي أو نقص أكسجة النسيج نتيجة الامتداد السريع [٥٥].

قد يسبب التقرح الألم، التندب، والتشوه وأكثر ما يحدث في وعاؤومات الرأس والعنق ومنطقة العجان خصوصاً (الشفتين ومناطق الثنيات).

أكثر ما تتعرض الوعاؤومات الدموية المقطعية الكبيرة للتقرح مقارنة بالوعاؤومات البؤرية [٥٥] ، كما يزداد حدوثه أيضأ في الوعاؤومات الدموية المختلطة (السطحية والعميقة).

يمكن أن يحدث التقرح أيضاً لاحقاً في دورة حياة الوعاؤوم كنتيجة للمعالجة بالليزر الصباغي النابض أو imiquimod. نادراً ما يكون النزف الذي يسبب قلق للأهل غزيراً إلا إذا حدث التقرح ضمن شريان كبير.

يمكن أن يحدث الإنتان الثانوي نتيجة التقرح أو المعالجة ونادراً ما يقود إلى انتان دم أو ذات عظم ونقي. وهناك عادة علامات أخرى تنبه الطبيب مثل الحمى ، المضض الموضعي والمفرزات. قد يكون تدبير الوعاؤومات الدموية المتقرحة صعبا.

القصور القلبي:

يمكن أن يحدث قصور قلب احتقاني عالي النتاج كاختلاط للوعاؤومات الدموية الطفلية كبيرة الحجم. كما يمكن أن يحدث في الوعاؤومات الكبدية الكبيرة مع شنت شرياني وريدي أو شنت وريدي بابي [٥٥].

اضطرابات الرؤية:

عادة ما تصيب الوعاؤومات الدموية حول العين الجفن العلوي، إصابة الجفن السفلي عادة غير شائعة.

الاختلاط الأكثر أحداثاً للقلق هو الغطش الذي يحدث كنتيجة لتحريض الرؤية غير الكافي للقشر البصري.

ويمكن أن تصبح الإصابة العينية دائمة إذا لم تكتشف باكراً.
يمكن أن تحدث أيضاً اللابؤرية في الوعاؤومات الدموية الطفلية التي تضغط مباشرة على الكرة العينية.كما يمكن أن يحدث حول يقود إلى غطش إذا أثر الوعاؤوم الدموي على حركة العضلات خارج العين. وهناك اختلاط شائع نسبياً هو انسداد قناة الدمع نتيجة الضغط المباشر مما يقود إلى دماع مستمر. هناك اختلاطات أخرى أقل شيوعاً تتضمن:
الجحوظ، التهاب القرنية بالتعرض، والغؤور.

انسداد السبيل التنفسي:

يمكن أن تسبب وعاؤومات السبيل التنفسي العلوي مشكلة كبيرة. فقد تكون موضعة أو منتشرة وتقود إلى انسداد السبيل الهوائي أو صعوبة في تناول الطعام وعادة ما يتظاهر الأطفال المصابون ببحة صوت، صرير، زراق أو سعال [٥٦- ٥٧].
يمكن أن يكون توزع الوعاؤوم الدموي ناحية اللحية منذراً مفيداً لإصابة المنطقة تحت لسان المزمار [٥٨].
ويجب أن يراجع هؤلاء الأطفال اختصاصي أذن أنف حنجرة، واجراء تنظير الحنجرة المباشر.

اختلاطات الوعاؤومات الدموية الطفلية في مواقع معينة:

. تشكّل الوعاؤومات المتوضعة على ذروة الأنف تحدّياً، فالوعاؤومات الدموية العميقة والمختلطة (سطحية وعميقة) يمكن أن تسبب تشوه الغضروف الذي تحتها وتترك بقايا ليفية شحمية مهمة.
قد يتطلب تشوه (Cyrano nose) جراحة تصنيعية.
في حالات نادرة قد تتقرح الوعاؤومات الدموية السطحية المتوضعة على طول العميد ويمكن أن تقود إلى تغيرات في القوام وتندب.
. غالباً ما تكون وعاؤومات الشفة سطحية أو آفات مختلطة (سطحية وعميقة).

حيث التقرح المؤلم شائع في مرحلة التكاثر والذي يقود إلى مشاكل في الإطعام، و يمكن أن تقود العوامل الموضعية متضمنة الرض المتكرر والفلورا الجرثومية إلى زيارة حدوث هذا الاختلاط. حتى الوعاؤومات الدموية الصغيرة التي تتجاوز حافة vermilion للشفة يمكن أن تترك عقابيل تجميلية مهمة.

- يمكن أن تتقرح الوعاؤومات الدموية الطفلية المتوضعة على شحمة الأذن وتصاب بالانتان الثانوي مما يزيد خطر التندب وتشوه شكل البنى الطبيعية. ويمكن أن ينتج فقدان السمع التوصيلي عن انسداد قناة السمع الظاهر بالوعاؤوم. [٥].

- يشكل الوعاؤوم الدموي الطفلي ناحية الثدي تحدياً للطبيب وهناك معلومات قليلة في الأدب الطبي عن سيره وتدبيره لذلك من الصعب غالباً التنبؤ بالنتيجة.

يمكن يصيب تكاثر الوعاؤوم بنية برعم الثدي بالإضافة إلى أن الكتل المتبقية بعد التراجع قد تقود إلى عدم تناظر الثديين والأكثر من ذلك اختلاط الآفات بالتقرح قد يقود إلى تندب دائم. ولا ينصح بالتداخل الجراحي الباكر لأنه يمكن أن يؤثر على تطور الثدي الطبيعي.

الوعاؤومات الدموية الطفلية والإصابة خارج الجلدية:

- الوعاؤومات الدموية الطفلية في الناحية القطنية العجزية:

عادة ما توجد عند الولادة كبقعة عليها توسع شعريات والتي تتطور بشكل نموذجي إلى لويحة أو تورم وعائي على الخط الناصف أو بشكل غير متناظر في الناحية المجاورة للعمود الفقري لكن دائماً ما تتجاوز الخط الناصف وككل آفات الخط الناصف يجب أن يؤخذ بالاعتبار إمكانية وجود تشوهات كامنة مثل:

Tethered spinal cord وتشوهات الجهاز البولي التناسلي.

متضمنة عدم انثقاب الشرج، تشوهات الكلية، زوائد جلدية في الناحية التناسلية أو العجان وتشوهات في الناحية التناسلية.

استخدم مصطلح PELVIS لتغطية مرافقات الوعاؤومات الدموية العجانية الكبيرة P مع التشوهات الخلقية التالية:

تشـوهات الناحيـة التناسـلية الخارجيـة (E)، Lipomyelomeningocele (L)، الاضطرابات الكلوية المثانية (V)، عدم انثقاب الشرج (I)، زوائد جلدية (S) [٥٩].
مجموعـة أخـرى اسـتخدمت مصـطلح SACRAL لمرافقـات مشـابهة للوعاؤومـات الدمويـة العجانيـة و Spinal dysraphism (S) ، التشوهات الشرجية التناسلية (A).
تشوهات جلدية (C)، اضطرابات بولية وكلوية (R).
مترافقة مع وعاؤوم (A) بتوضع قطني عجزي (L) [٦٠].
غياب التشوهات الخلقيةلا ينفي خطر tethered cord والأطفال المصابين بآفات بالتوضـع المـذكور يجـب أن يستقصـوا حتـى عنـدما يظهـرون طبيعيـين مـن الناحيـة العصبية.
يوصـى بـالأمواج فوق الصـوتية للأطفال تحت عمر ٤ أشـهر ويفضـل MRI للنخـاع الشوكي. للأطفال فوق ٤ أشهر من العمر.

-متلازمة PHACES:

يمكـن أن يترافـق الوعـاؤوم الـدموي الطفلـي المقطعـي الـوجهي الكبيـر مـع اضـطرابات أخرى.
وقـد طـرح مصـطلح PHACES فـي عـام ١٩٩٦ للدلالـة علـى ترافـق آفـات الحفـرة الخلفيـة (P)، الوعاؤومـات (H)، تشـوهات شـريانية (A) آفـات قلبيـة والتـي أشـيعها تراكب الأبهر (C)، اضطرابات عينية (E) انشقاق القص أو الرفاء فوق السري (S).
هنـاك تظـاهر وحيـد خـارج جلـدي فـي ٧٠% مـن الحـالات (٦٢،٦١) ، كمـا يوجـد تفضيل للإناث في ٩٠% من الحالات (٦١، ٦٢).
أمـا المقصـود بوعـاؤوم دموي وجهـي كبيـر لا يـزال موضـع جدل. لكـن اتفـق علـى أنـه وعاؤوم لا يمكن قياسه، غالباً ما يصيب عدة مقاطع وجهية، ويمكن أن يكون ثنائي الجانب وغالباً شبيه باللويحة مع تقرح في مواقع متعددة.

ولتشخيص متلازمة PHACES يكفي وجود وعاؤوم دموي طفلي وجهي مقطعي بالترافق مع تشوه خلقي آخر واحد فقط لأنه من النادر وجود كامل الطيف عند نفس الرضيع.

يبدو وجود علاقة ما بين الوعاؤومات التي تصيب النصف العلوي من الوجه والبنية الدماغية، التوعية الدماغية والاضطرابات العينية.

اضطراب الدماغ الأشيع في الحفرة الخلفية هو تشوه Dandy – Walker والموجودات الأقل شيوعاً قد تتضمن نقص تصنع المخيخ والجسم الثفني، الكيسات العنكبوتية أو صغرالرأس.

قد توجد العديد من الاضطرابات الوعائية مثل الأوعية ناقصة التصنع، تشوه تفرع أو تضيق الشريان السباتي الباطن. وأكثر من ٥٠% من هذه الاضطرابات قد يقود إلى عقابيل عصبية، تأخر في التطور وحوادث وعائية دماغية.

اضطرابات العين تتضمن نقص تصنع القزحية، الساد الخلقي.

Coloboma العدسة، الضمور البصري أو امتداد توعية الشبكية.

المشاكل القلبية تتضمن تراكب الأبهر، أمهات الدم، التضيق الصمامي، آفات الحاجز واضطرابات الأوردة الرئوية.

المسح المقترح لمريض الوعاؤوم الدموي الطفلي الوجهي الكبير يجب أن يتضمن:

١] أمواج فوق صوتية للرأس إذا كان بعمر أقل من ٤ أشهر أو يفضل الانتظار حتى إمكانية إجراء MRI مع MRI angiography والبحث عن تشوهات دماغية وعائية.

٢] فحص قلبي وإيكو قلبي.

٣] استشارة عينية.

-الوعاؤومات الدموية الكبدية:

معظم الوعاؤومات الدموية الطفلية هي أورام جلدية لكن يمكن أن تحدث أيضاً الإصابات الحشوية غالباً في حالة الآفات المتعددة

multiple lesions haemangiomatosis

الوعاؤومات الدموية الكبدية الطفلية هي عبارة عن تنشؤات لخلايا بطانية متكاثرة في الكبد.

وتشارك الوعاؤومات الجلدية بخصائص النمو السريع الذي يتبع بتراجع عفوي معظم الوعاؤومات الكبدية تكون صامتة سريرياً ويمكن أن تكشف بالمسح بالأمواج فوق الصوتية الروتيني قبل الولادة أو بعد الولادة [٦٣]

قد تصبح عرضية وتتظاهر بقصور قلبي ثانوي لشنت، والتظاهرات الأقل شيوعاً تتضمن قصور درق ينتج عن زيادة إنتاج لـ iodothyronine deiodinase نمط ٣ [٦٤ . ٦٥] ، وقصور الكبد الصاعق [٦٦].

يستقصى الوعاؤوم الدموي الطفلي الكبدي شعاعياً باستخدام الأمواج فوق الصوتية، CT أو MRI [٦٧ . ٦٨].

يتعلق تدبير الوعاؤومات الدموية الكبدية عادة بوجود أو غياب القصور القلبي.

فالمرضى غير العرضيين بوجود مرض بؤري أو عديد البؤر دون قصور قلبي يمكن أن يراقبوا بالتصوير الدوري بالأمواج فوق الصوتية لتقدير التراجع.

وفي حال وجود قصور القلب يجب أن يعالج دوائياً. الرضع الذين لديهم شنت هام يجب أن يعالجوا بدئياً بستيروئيدات جهازية لكن العديد لا يستجيبون للمعالجة [٦٩ . ٧٠] وكما في الوعاؤومات الدموية الجلدية يمكن استخدام الانترفيزون α، vincristine. وغالباً ما يكون الانصمام(embolization)هو الخطوة التالية مع ربط الشريان الكبدي أو زرع الكبد [٦٣، ٦٩،٧١ ، ٧٢].

الانذار طويل الأمد يعتمد على الامتداد والخصائص، مع معدل وفيات يصل حتى ٨٠% في الحالات غير المعالجة [٧٣] و ٢٠% في الحالات المعالجة [٧١].

- الورام الوعائي الدموي الوليدي:

Neoantal haemangiomatosis:

مصطلح يشير إلى ظهور وعاؤومات دموية طفلية جلدية صغيرة متعددة في مرحلة الرضيع يتراوح عددها من القليل إلى المئات، والتي هي عادة صغيرة بالحجم تتراوح من ٢ مم إلى ٢ سم بالقطر [٧٤، ٧٥]. وهي أكثر شيوعاً عند الإناث من الذكور

[٧٦، ٧٤] وتزداد بالحجم خلال الأشهر القليلة الأولى قبل البدء بالتراجع [٧٧]. في معظم الحالات تزول الوعاؤومات عفوياً خلال أول ٢ . ٣ سنوات من الحياة [٧٨]. ونسيجياً تشبه آفات الوعاؤومات الطفلية المفردة مع تكاثر لفصوص وعائية عديدة مؤلفة من قنوات وعائية رقيقة الجدار مبطنة ببطانة طبيعية [٧٥]. والاستقصاء الوحيد المطلوب عند الأطفال بعمر أقل من ستة أشهر هو تصوير بالأمواج فوق الصوتية لاستقصاء وجود وعاؤومات كبدية لا عرضية.

ومن المهم تمييز هذه الأشكال السليمة عن الوعاؤومات المنتشرة الأكثر خطورة التي تدعى (المنتشرة أو الدخنية). ومن المحتمل كثيراً أن هذين الشكلين يقعان ضمن طيف لمرض واحد.

-الورام الوعائي الدموي الوليدي المنتشر / الدخني

Diffuse neonatal haemangiomatosis:

اضطراب نادر يتميز بوعاؤومات دموية طفلية جلدية وحشوية عديدة. والتي تظهر عند الولادة أو باكراً بعد الولادة.

يتطلب التشخيص وجود ثلاثة معايير على الأقل:

بدء في مرحلة الوليد، غياب التحول الخبيث، إصابة ثلاثة أو أكثر من الأعضاء، التظاهرة الجلدية هي نفسها الموصوفة في الشكل عديد البؤر السليم الموصوف سابقاً.

العرض الأكثر شيوعاً الذي قد ينبه الطبيب إلى النوع المنتشر هو زيادة حجم البطن بشكل ثانوي لضخامة الكبد [٧٩]. تصاب الرئتين، الدماغ والسبيل المعدي المعوي أيضاً بشكل متكرر [٨٠].

أكثر الاختلاطات شيوعاً هي قصور القلب الاحتقاني في ٣٨% من الحالات، النزف ١١%، قصور الأعضاء المتعدد في ٩% من الحالات.

تصل نسبة الوفيات في المرضى المعالجين إلى ٧٧% مقارنة بـ ٢٧%

للمعالجين بشكل محافظ أو جراحياً [٨٠].

فتدبير هؤلاء المرضى لا يزال مثار جدل [٨١].يجب أخذ قصة مفصلة من المرضى وأن يفحصوا بشكل جيد.

يوصى باجراء تصويرالبطن بالأمواج فوق الصوتية عند أي رضيع لديه خمسة أو أكثر من الوعاؤومات الدموية الطفلية الجلدية [٨٢]. يستقصى وجود إصابة للأعضاء الأخرى بإجراء تحري دم خفي بالبراز، استقصاءات شعاعية لـ CNS وفحص بول وراسب. تستخدم السيتروئيدات الجهازية كمعالجة بدئية.

وإذا لم يشاهد تحسن خلال ٢ . ٤ أسابيع يجب إضافة الأنترفيرون α [٨٣]

تستطب المعالجة الجراحية إما بربط الشريان الكبدي أو الانصمام في حال الوعاؤومات الدموية الكبدية وفي حال قصور القلب الاحتقاني الشديد الذي لا يستجيب على المعالجة الدوائية.

يترافق وجود قصور قلب وإصابة خمسة أو أكثر من الأعضاء مع معدل وفيات أعلى [٨٠].

قصور الدرق:

لاحظ الباحثون زيادة مستويات iodothyronine deiodinase (والذي هو أنزيم ينقص فعالية الهرمون الدرقي) مما قد يسبب قصور درق عند الرضع المصابين بوعاؤومات طفلية كبيرة في مرحلة التكاثر.

وقد لا تسبب الوعاؤومات المسببة لقصور درق أية اختلاطات أخرى.

وقد يكون من الصعب إصلاح قصور الدرق لكنه يزول حالما يتراجع الورم.

وإن المسح من أجل قصور الدرق في بداية مرحلة الوليد غير كافي حيث أن الوعاؤومات غالباً لا تكون موجودة.

تترافق معظم حالات قصور الدرق المسجلة مع وعاؤومات كبدية.

لذلك يستطب تقييم وظائف الدرق عند الأطفال المصابين بوعاؤومات دموية طفلية جلدية كبيرة أو وعاؤومات كبدية [٨٤ . ٨٥].

الاستقصاءات الشعاعية:

تتضمن التقنيات الشعاعية المشخصة التي تلعب دوراً هاماً في تشخيص وتقييم الوعاؤومات الدموية الطفلية :الأمواج فوق الصوتية، CT، MRI.

ومن المهم الأخذ بعين الاعتبار مرحلةالنمو عند تقييم الوعاؤومات شعاعياً.

لأن الوعاؤومات الدموية الطفلية في مرحلة التكاثر تبدي خصائص مختلفة عن تلك التي في مرحلة التراجع أو المتراجعة.

التصوير بالأمواج فوق الصوتية مفيد لتمييز الوعاؤوم العميق عن بقية الاضطرابات لأنه يظهر أوعية بجريان سريع لكنه قد لا يمكن من تحديد امتداد الآفة أو وجود تشوهات أخرى.

MRI هو الوسيلة المثلى للدراسة عندما يطلب تحديد امتداد الآفة ووجود وعاؤومات ضمن الأعضاء الداخلية أو وجود تشوهات بنيوية مرافقة.

يستخدم CT بشكل أقل من MRI في الوعاؤومات الدموية الطفلية لكنه يملك فائدة أوقات المسح القصير دون الحاجة إلى تركين ويجب أن يجري مع أو بدون مادة تباين (حقن مادة ظليلة).

استطبابات الاستقصاءات الشعاعية:

① الوعاؤومات الدموية الطفلية الكبيرة للرأس والعنق: تدرس بـ MRI للمنطقة المصابة والنسج الرخوة المجاورة والدماغ بسبب خطر الإصابة داخل القحف والتشوهات الدماغية والوعائية الدماغية، وخطر إصابة السبيل التنفسي في حالة توضع الوعاؤوم ناحية اللحية.

② الوعاؤومات الطفلية فوق النخاع الشوكي: يجب أن تدرس بالأمواج فوق الصوتية ثم MRI مع غادولينيوم في حال أظهر التصوير بالأمواج فوق الصوتية أي اضطراب.

③ في حال الوعاؤومات الطفلية الجلدية المتعددة > خمسة: يجب إجراء مسح بالأمواج فوق الصوتية للكبد والدماغ. وفي حال زيادة حجم الآفات الجلدية يجب إجراء MRI مع أو بدون غادولينيوم.

④ في الوعاؤومات الطفلية العجانية المترافقة مع اضطرابات بولية تناسلية أو شرجية يجب إجراء MRI بأسرع ما يمكن للحوض والنخاع الشوكي بسبب الترافق مع التشوهات البنيوية الشرجية البولية التناسلية.

⑤ التظاهرات غير النموذجية: يجب إجراء MRI مع غادولينيوم أمام أي وعاؤوم مزعوم في حال وجود نقص صفيحات شديد لأنه يمكن أن يكون البطانوم الوعائي الدموي كابوزي الشكل Kaposiform hemangioendothelioma حيث يعتقد بعض المؤلفين أن موجودات MRI في KHE مميزة ويمكن أن تساعد في تمييزها عن الوعاؤوم الطفلي.

والآفات ذات الجريان السريع يجب أن تصور بـ MRA / MRI حيث يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار RICH أو AVM.

الوعاؤومات المشبوهة التي تتظاهر بعد عمر الستة أشهر يجب أن تستقصى بالخزعة النسيجية أو الاستئصال لأنها يمكن أن تكون KHE، ورم وعائي أو rabdomyosarcoma (٨٦).

التشريح المرضي:

تتعلق المظاهر النسيجية للوعاؤوم الدموي الطفلي بالمرحلة التطورية للورم. يمكن أن يمتد الوعاؤوم من الأدمة السطحية إلى النسيج العميق تحت الجلد، وفي بعض المواقع يمكن أن تصاب النسيج المحيطة مثل الغدد اللعابية والعضلات. تبدي الخزعة النسيجية المجراة من الآفات السطحية والعميقة نفس المظاهر. وتتميز الوعاؤومات في مرحلة التكاثر بكتل محددة بوضوح غير محاطة بمحفظة مؤلفة من مجموعة خلايا بطانية متكاثرة وخلايا حول وعائية Pericytes.

يمكن ملاحظة لمعات وعائية صغيرة بشكل بؤري ضمن كتلة الورم ويكون تمييز تشكل اللمعة أكثر صعوبة في الآفات المتكاثرة الباكرة.

يظهر تلوين Reticulin ألياف retuculin التي تحيط بالخلايا البطانية. ويظهر تلوين PAS الغشاء القاعدي تحت القنوات البطانية.

لاحقاً في مرحلة التكاثر تصبح الفصوص من كتل الخلايا البطانية المفصولة بحاجز ليفي أكثر وضوحاً. وتلاحظ الأوعية المغذية الأكبر والأوعية النازحة ضمن الحاجز، كما يمكن ملاحظة مظاهر انقسامية وأجسام موت خلوي مبرمج (apoptotic bodies) ضمن كتلة الورم. بالرغم من أن المظاهر الانقسامية ليست نموذجية للوعاؤومات في مرحلة التكاثر، فقد لاحظ بعض المؤلفين أن الفعالية الانقسامية وتعدد النوى الشكلي الخفيف يمكن أن توجد في بعض الوعاؤومات الدموية الطفلية ويجب ألا يعار اهتمام في حال وجود المظاهر التشريحية المرضية النموذجية الأخرى. يمكن أن يوجد زيادة عدد الخلايا البدينة ضمن الوعاؤوم في مرحلة التكاثر. ومع نضج الآفة يتوقف التكاثر ويتطور التراجع ويمكن أن توجد المظاهر النسيجية لكلا المرحلتين في نفس الآفة.

تتميز مرحلة التراجع بتسطح البطانة، ونقص عدد المظاهر الانقسامية، وينقص عدد الأوعية، وتفقد المظهر المحزوم بقوة، ويفصل النسيج الليفي الشحمي الأوعية ضمن وبين الفصوص. يمكن أن تستمر الأوعية المغذية والنازحة ضمن الحواجز، لكن ينقص عدد الخلايا البدينة. أما الآفات المتراجعة فتظهر نسيج ليفي شحمي مع استمرار بعض الأوعية في مواقع وجود فصوص وحواجز الورم سابقاً.

وإن التحليل الكيماوي النسيجي المناعي مفيد في تأكيد تشخيص الوعاؤوم الدموي الطفلي.حيث يوجد مستوى عالي من رد الفعل المناعي تجاه $Glut_1$ في البطانة ضمن الوعاؤوم الدموي الطفلي في كل مراحل تطوره،والذي البروتين الناقل للغلوكوز نموذج الكرية الحمراء ١.

Erythrocyte – type glucose transporter protein، ($Glut_1$)

وهو بروتين يوجد بشكل طبيعي في الأوعية مع وظائف حواجز دموية نسيجية مثل الدماغ والمشيمة.

وإن تلوين Glut١ غائب في الأنواع الأخرى من الأورام الوعائية والتشوهات الوعائية. بالإضافة إلى أن البروتينات الوعائية المترافقة مع المشيمة، والمتضمنة merosin , FCγ Rll ومستضد Lewis Y موجودة في الوعاؤوم الدموي الطفلي

وغائبة في التشوهات الوعائية والحبيبوم المقيح وهذه الواسمات المشيمية غائبةأيضا في الأوعية الطبيعية في الجلد وتحت الجلد (٨٧ . ٨٨).

تملك الوعاؤومات الدموية الخلقية بعض المظاهر النسيجية والنسيجية الكيماوية المناعية التي تميزها عن الوعاؤوم الدموي الطفلي وهذه تتضمن التفصص الواضح مع لحمة ليفية كثيفة، توضعات الهيموسيدرين في اللحمة، الخثرات البؤرية وتصلب الفصوص الشعرية، نقص الرشاحة، عدد أقل من الخلايا البدينة وتشارك وجود أوعية متكاثرة مع أوعية رقيقة الجدار. والأكثر من ذلك غياب رد الفعل المناعي لـ GLUT١ ومستضد Lewis Y في الوعاؤومات الدموية الخلقية (٨٩ . ٩٠) وبعض الأورام تظهر مناطق من التراجع (٩١).

التشخيص التفريقي:

عادة ما تشخص الوعاؤومات الدموية الطفلية السطحية والمختلطة بالاعتماد على المظاهر السريرية المميزة. يمكن أن يشك بتشخيص الآفات السلفية للوعاؤوم الدموي الطفلي أو الآفات في مرحلة التكاثر البدئية على أنها تشوهات وعائية شعرية أو توسع شعريات.

تشكل الآفات العميقة تحدي تشخيصي أكبر ويمكن أن يفيد التقييم الشعاعي في توضيح التشخيص.

هناك عدد من الآفات الأخرى التي تلتبس في التشخيص مع الوعاؤومات الدموية الطفلية العميقة مثل التشوهات الوعائية (تحديداً الوريدية، اللمفاوية أو التشوهات الوريدية اللمفاوية المختلطة)، Tufted angioma (الوعاؤوم الحزمي)، KHE وأورام وعائية أخرى نادرة مثل:

Spindle cell hemangioma , infantile hemangiopercytoma (الوعاؤوم الدموي ذو الخلايا المغزلية) و congenital eccrine angiomatous hamartoma (الورم العابي الوعائي الناتح الخلقي).

الحبيبوم المقيح يحدث بشكل شائع عند الأطفال ويمكن أن يشبه الوعاؤوم وهو يظهر بشكل نموذجي بعد الأشهر القليلة الأولى من الحياة وتكون آفات معنقة.

Fibrosarcoma الساركوما الليفي الخلقي يمكن أن يشبه الوعاؤوم لأنه غالباً ما يكون صلب وبلون ارجواني مزرق ويمكن أن يملك أوردة سطحية متوسعة بالإضافة إلى أن بعض المرضى المصابين بهذه الخباثة يمكن أن يتظاهروا بتخثر منتشر داخل الأوعية مما يزيد تشويش الصورة السريرية.

ورم الارومة العصبية، rabdomyosarcoma , والغرن الليفي الجلدي الناشز هي أيضاً أمثلة على أورام يمكن أن تتظاهر ككتل أنسجة رخوة عميقة.و يمكن أن تدخل آفات أخرى في التشخيص التفريقي للوعاؤوم الدموي الطفلي تتضمن:

(Myofibromatosis)الورام الليفي العضلي الطفلي والذي يمكن أن يوجد ككتلة أو لويحة مفردة حمراء إلى زهرية.

ورم الارومة االشحمية والذي هو ورم نادر سليم لخلايا شحمية غير ناضجة تتظاهر ككتلة نامية.

الدبقوم الانفي غالباً ما يتظاهر ككتلة زرقاء خلقية على جسر الأنف الاستقصاءات الشعاعية خصوصاً MRI يمكن أن تكون مفيدة في تمييز هذه الأورام عن الوعاؤوم الطفلي.

و تستطب الخزعة النسيجية في حال تعذر التشخيص سريرياً أو شعاعياً أو كانت الآفات غير نموذجية.

المعالجة:

يتظاهر الوعاؤوم الطفلي بطيف سريري واسع. وتبقى المقاربة الأفضل للتدبير مثاراً للجدل. لا توجد مقاربة عالمية للتدبير ومعظم المتطلبات العلاجية تعتمد على الخبرة السريرية. وهناك محاولة في العقود القليلة الأخيرة للتعرف على تحت الأنواع من الوعاؤومات الدموية الطفلية التي تحمل الخطر الأكبر لتطوير الاختلاطات ويتم تحديد استطبابات التداخل الفاعل [٨٩]. تتضمن الأهداف الأساسية للتدبير:

① منع حدوث أو عكس تأثير الاختلاطات المهددة للحياة أو الوظيفة.

② معالجة التقرحات.

③ منع حدوث التشوه الدائم.

④ إنقاص الضغط النفسي على المريض وأهله.

⑤ تجنب المداخلات أو الإجراءات الغازية أو التي تحمل إمكانية التندب للآفات القابلة للتراجع دون عقابيل هامة [٩٠].

وإن نتائج المعالجة الشعاعية والجراحية المجراة خلال عام ١٩٥٠ و١٩٦٠ أبعدت الأطباء عن التداخل كما أن نتائج ليزرات الأرغون لم تكن مثالية [٩١-٩٢] .يكون قرار المعالجة واضح عندما تحمل الوعاؤومات الدموية الطفلية إمكانية التهديد للحياة أو إعاقة وظيفية مثل (قصور قلبي، إصابة عينية أو إعاقة تنفسية). كما أن الحاجة للعلاج قد تحدد بموقع وحجم الوعاؤوم فمواقع مثل الشفاه، الأنف، أو الأذنين تحمل خطراً أكبر للتندب والإعاقة التشريحية الدائمة [٩٣ . ٩٤].

كما يشكل التندب الناجم عن الوعاؤومات الدموية المقطعية الكبيرة بشكل اللويحة على الوجه مشكلة أكبر من نفس الآفة على الجذع.

وتؤثر مرحلة تطور الوعاؤوم على التدبير وهي تتعلق بعمر الطفل. فقرار المعالجة الجراحية على سبيل المثال يجب أن يؤخذ بعد أن يكمل الوعاؤوم مرحلة التكاثر.

ويجب أن يؤخذ أيضاً بعين الاعتبار المرحلة التطورية للطفل، ويجب أن يوازن قرار المتابعة بالانتظار والمراقبة حسب النتائج العاطفية والنفسية لهذا القرار على الطفل [٩٥].

يجب أن يعالج كل طفل كحالة فردية، وأن يناقش قرار المعالجة مع الأهل بأخذ سلسلة من الصور على سبيل المثال لحالات سابقة قبل وبعدالمعالجة، ومناقشة فوائد ومخاطر أية مداخلة علاجية.

عدم التدخل الفاعل: active non-intervention:

عادة ما تدبر الوعاؤومات الطفلية الصغيرة التي تحمل إنذار ممتاز للتراجع العفوي مع نتائج تجميلية جيدة، دون تداخل فاعل. ويمكن أن تكون حتى الآفات الصغيرة مشكلة بالنسبة للأهل ومصدر قلق مهم لهم. حيث يظهر أهل الأطفال ذوي الوعاؤومات الطفلية الوجهية ردات فعل مشابهة لتلك المشاهدة عند أهل ذوي التشوهات الدائمة.(٩٦-٩٧)

Active non intervention: تمثل استراتيجية المناقشة بشكل فعّال للمعلومات التي تعلمها الأهل عن الوعاؤومات الدموية الطفلية ومعالجتها، استطبابات وأنماط المعالجة ولماذا لا تستطب في حالة طفلهم. ومن الضروري مراقبة حثيثة مع تصوير فوتوغرافي دوري للوعاؤومات. ولطبيب الجلدية الخبير دور في زيادة تطمين الأهل حول السير الطبيعي للوعاؤوم ومناقشة ما يقلقهم وعرض أمثلة لصور فوتوغرافية عن تراجع الوعاؤومات.(٩٨)

تدبير التقرح:

التقرح هو الاختلاط الأشيع للوعاؤومات الطفلية، وهناك طرق عديدة لعلاج التقرح دون أن يعتبر أي منها كخط أول [٩٩]

يجب أن يوجه التدبير إلى شفاء التقرح، الوقاية من الخمج وإنقاص الألم.

حيث ينصح المؤلفون بأن المقاربة يجب أن تركز على أربع نقاط:

① العناية الموضعية بالجروح.

② معالجة الخمج.

③ معالجة نوعية (الليزر الصباغي النابض أو السيتروئيدات).

④ تدبير الألم.

يمكن أن يدبر التقرح السطحي بالعناية الموضعية بالجرح حيث يمكن أن يستخدم محلول سالين أو Burrow's لتنضير الجلبات بنعومة، وتطبق الصادات الموضعية مثل مراهم mupirocin و bacitracin وتتبع بتطبيق أربطة ضاغطة وضمادات غيرلاصقة ذات أساس برافيني.

وجد الباحثون في بعض الدراسات أن metronidazol gel كان فعال في معالجة القرحات في مناطق الثنيات والمناطق الرطبة مثل العجان بالرغم من أنه لم يتم إثبات أمان جل الميترويندازول عند الأطفال الصغار. رغم استخدام الميترونيدازول الجهازي بأمان لمعالجة أخماج الطفليات في هذه الفئة العمرية.

Kim etal وجد أن الوصول للمستويات الجهازية أو السمية من محتوى جل ميترويندازل من propylene glycol vehicle يتطلب استخدام كميات كبيرة من

الجل الموضعي لذلك يوصى بتطبيق كميات صغيرة منه عند استخدامه في هذه الحالة.

غالباً ما توصف الصادات الجهازية لعلاج الوعاؤومات الدموية المتقرحة للخمج المفترض (في حال وجود تجلب، وحمامى منتشرة). حيث توصف بشكل شائع الصادات التي تغطي العقديات والعنقوديات مثل الجيل الأول من السيفالوسبورينات ويفضل إجراء زرع وتحسس من التقرح.

الضمادات الضاغطة مثل Duoderm extra thin®, Duoderm® {R} vigilon® أو omniderm® يمكن أن تطبق بعد تطبيق الصاد الموضعي غالباً ما تفصلhydrocolloid dressings الرقيقة بسبب سهولة الاستخدام وإمكانية تركها في المكان لبضعة أيام. كما يمكن استخدام الشاش المشبع بالفازلين للقرحات العجانية لكنه يحتاج للتغير بشكل متكرر.

الضمادات الضاغطة مثل Coban® مفية لوعاوؤمات الأطراف لكن يجب أن يعلم الأهل الاستخدام المناسب لها.

العلاج النوعي للتقرح مثل السيتروئيدات الجهازية والليزر الصباغي النابض [١٠٠] يمكن أن تستخدم لوحدها أو بالمشاركة. بالرغم من أن نتائج الليزر تقترح أن الليزر الصباغي النابض ساعد جداً في تدبير الألم المرافق للتقرح الذي لا يستجيب للإجراءات المحافظة.

أظهرت بعض الدراسات شفاء التقرح وزوال الألم بعد جلستين أو ثلاث بالليزر الصباغي النابض بفاصل أسبوعين [١٠١ . ١٠٢] ولاحظ آخرون نتائج مختلفة مع تحسن ٥٠% من الحالات [١٠٣].

قد تستطب الجراحة الاستئصالية لعلاج الآفات المتقرحة المعنقة أو الصغيرة.

لوحظ تحسن الوعاؤومات ذات التقرح المزمن المقاومة على المعالجة في ناحية الوجه والناحية التناسلية بعد تطبيق جل becaplermin ٥,٥١%

عامل النمو المشتق من الصفيحات المأشوب

(recombinant platelet derived growth) [١٠٤ . ١٠٥].

حيث يستخدم هذا المستحضر لعلاج القرحات السكرية عند البالغين.
وأمان هذا المنتج عند الأطفال غير واضح [١٠٦، ١٠٧] حيث أن آلية عمله تتضمن تحريض الاستحداث الوعائي مما يطرح أسئلة حول إمكانية تحريض تكاثر وبالتالي الاساءة للوعاؤومات.
هناك تداخل علاجي آخر مسجل في المساعدة بتدبير التقرح والألم هو polyurethane Film [١٠٨].
العرض المزعج الأكثر أهمية في التقرح هو الألم وتستخدم لتدبيره المخدرات المناسبة (معلق الباراسيتامول مع أو بدون ibuprofen أو codein لفترة قصيرة). يجب ألا يستخدم مرهم الليدوكائين بشكل متواصل لتجنب سمية الليدوكائين ولا يوصى بمزيج Eutectic من المخدرات الموضعية في علاج الوعاؤومات المتقرحة حيث أنها لا تطبق على جلد متقرح أو متسحّج [١٠٩].
وإن العناية الموضعية بالجرح وخصوصاً الضمادات الضاغطة يمكن أن تريح الألم وغالباً ما تهمل هذه المسألة.

التداخل العلاجي:

[١] السيتروئيدات:

تمّ استخدام السيتروئيدات في علاج الوعاؤومات لأكثر من ثلاثين سنة [١١١.١١٠]. آلية عملها لا تزال غير واضحة. لكن من المعروف أن السيتروئيدات تنقص الاستحداث الوعائي، تحرض التقبض الوعائي، وتنقص النفوذية الوعائية، ويعتقد أنها تغير الوظيفة الخلوية بتنظيم التعبير عن السيتوكينات [١١٢]. وتظهر الدراسات الحديثة أنها تزيد الموت الخلوي المبرمج.
أجريت مؤخراً مراجعة للأدب الطبي وجد فيها أن السيتروئيدات الجهازية بجرعة ٢,٩ مغ/ كغ /اليوم فعالة بنسبة ٨٤% في علاج الوعاؤومات الدموية الطفلية (باستثناء الوعاؤومات الكبدية) [١١٣] ، [١١٤]. وجد أن جرعة ٣ مغ/كغ/اليوم كانت أكثر فعالية من ٢ مغ/كغ/اليوم في علاج الوعاؤومات الدموية الطفلية.

تتنوع التوصيات بخصوص الجرعة، مدة المعالجة، برتوكولات التخفيض والمراقبة بشكل واسع ولا يوجد مستوى قياسي مفرد.

تستخدم الجرعات البدئية للبريدنيزون أو معادله ٢ . ٣ مغ/كغ/اليوم بشكل أكثر شيوعاً [١١٥]. وأوصى بعض المؤلفين بجرعات أعلى ٣ . ٥ مغ/كغ/اليوم [١١٦ . ١١٧] حيث وجد أن الجرعات الأعلى ينتج عنها معدلات استجابة أعلى.

تستخدم جرعة ٢ . ٥ مغ/كغ/اليوم في جرعة وحيدة صباحية ويحافظ عليها ١ . ٣ أشهر تتبع بتخفيض تدريجي. تلاحظ استجابة الورم للعلاج في حال حدوثها خلال ٢ ـ ٣ أسابيع. عادة ما يحافظ على الجرعات البدئية حتى حدوث توقف النمو أو التراجع وتتبع بتخفيض تدريجي يحدد برتوكول التخفيض بعوامل متعددة تتضمن عمر المريض، معدل نمو الوعاؤوم،سبب المعالجة، ظهور الآثار الجانبية، عودة نمو الورم الذي قد يحدث إذا أوقف السيتروئيد والوعاؤوم في مرحلة التكاثر، عندها يجب إعادة البدء بجرعة أعلى للسيتروئيد والإنقاص ببطء أكثر.

كما في بعض الحالات المزمنة المستجيبة على السيتروئيدات. يمكن استخدام جرعة التناوب للحد من التأثيرات الجانبية المحتملة وتثبيط المحور الوطائي النخامي.

تتضمن الآثار الجانبية للستيروئيدات الجهازية: هيوجية (عدم استقرار)، نوم سيء، تغيرات في السلوك، تخريش معدي، عدم تحمل غلوكوز، زيادة الوزن، اضطراب النمو (لكن الغالبية العظمى من الأطفال يعاودون النمو بعد إيقاف المعالجة)، تثبيط المحور الوطائي النخامي.

ووجد في دراسة كبيرة للوعاؤومات المعالجة بهذه الطريقة أن سحنة كوشينغ الدوائية وتغيرات الشخصية كانت أكثر الآثار الجانبية شيوعاً [١١٨].

اختلاطات أخرى محتملة: الساد، الزرق، ترقق العظام، زيادة خطر الأخماج متضمنة ذات الرئة بالمتكيس الرئوي [١١٩].

وفي دراسة مجراة على اثنين وعشرين طفل مصابين بوعاؤومات طفلية معالجين بالسيتروئيدات الجهازية سجل حدوث ارتفاع توتر شرياني وتثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري بشكل متكرر [١٢٠].

يجب أن يراقب مرضى الوعاؤومات الطفلية المعالجين بالسيتروئيدات الجهازية من قبل طبيب جلدية وطبيب أطفال لمراقبة المزاج، النوم، ضغط الدم، الطول والوزن، وعند المرضى المعالجين لمدة طويلة بالسيتروئيدات الجهازية، يجب الأخذ بعين الاعتبار إجراء اختبار التحريض بجرعة منخفضة من corticotrophin. وتتضمن العوامل الأخرى التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار زيادة جرعة السيتروئيدات خلال الأخماج مع حرارة عالية، الحوادث الرضية أو الجراحة، بالإضافة إلى أنه يجب عدم إعطاء اللقاحات الحية خلال فترة المعالجة بالسيتروئيدات بجرعة ≤ ٢ مغ/كغ/اليوم من البريدنيزون أو ≤٢٠ مغ/اليوم عند الأطفال الذين يزونون أكثر من /١٠/ كغ وخصوصاً إذا أعطيت لأكثر من أسبوعين. نشرت الاكاديمية الامريكية للأطفال إرشادات نوعية توصي بتجنب تطبيق اللقاحات الفيروسية الحية عند تطبيق السيتروئيدات الجهازية بهذه الجرعات لمدة شهر على الأقل من إيقافها [١٢١] توجه الاهتمام مؤخراً إلى السمية العصبية عند الخدج المعالجين بالسيتروئيدات لاستطبابات أخرى [١٢٢] ولا توجد حالياً تأثيرات مشابهة عند الرضع بتمام الحمل.

يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار تطبيق Zoster immune globulin مع الأسيكلوفير في حال تعرض الطفل للحماق أثناء علاجه بالسيتروئيدات الجهازية.

حقن السيتروئيدات ضمن الآفة:

عادة ما يستخدم حقن السيتروئيد ضمن الآفة لعلاج الآفات الموضعة بشكل جيد مثل الوعاؤومات الدموية الطفلية ناحية الشفة الصغيرة والوعاؤومات االحجاجية.

ومثل الستيروئيدات الفموية لا يوجد نظام جرعة محدد بشكل جيد.

يمكن استخدام كل من الترياميسينولون والديكساميتازون ويمكن أن تكرر عند الضرورة مع معدل استجابة ٨٠% [١٢٣].

سجل في الأدب الطبي استخدام تراكيز Triamcinolone acetonide تتراوح بين ٥ و ٤٠ مغ/مل [١٢٤، ١٢٥، ١٢٦].

يوصى ألا تتجاوز الجرعة الكلية الأعظمية من triamcinolone ٣-٥مغ/كغ في كل جلسة علاج [١٢٧]. الفواصل بين الجلسات العلاجية غير محددة بشكل جيد أيضاً حيث يتطلب بعض المرضى إعادة المعالجة بفواصل شهرية تقريباً بينما تحدث الاستجابة عند البعض بعد معالجة وحيدة.

أحد الفوائد المحتملة لحقن السيتروئيدات ضمن الآفة هو الحد من الآثار الجانبية للسيتروئيدات. وإن استخدام حقن السيتروئيدات ضمن الآفة لعلاج الوعاؤومات حول العينية هو مثال للجدل [١٢٨].

والذي حدّ من استخدام هذه المداخلة في هذا الموقع التشريحي هو تقارير لاختلاطات هامة متضمنة انسداد الشريان العيني والشبكي تؤدي إلى فقدان رؤية دائم بالإضافة إلى حدوث ضمور موضعي ونخر مكان الحقن [١٢٩ . ١٣٠- ١٣١] [١٣٢ . ١٣٣ . ١٣٤].

وقد أوصى المؤلفون بتحديد حجم السيتروئيد المطبق وإجراء تنظير عيني غير مباشر لكل المرضى المعالجين بحقن السيتروئيد في المنطقة الحجاجية أو ماحول الحجاجية [١٣٥].

يمكن أن ينتج عن حقن السيتروئيد داخل الآفة تثبيط المحور الوطائي النخامي الكظري بالرغم من أن الحدوث الكلي غير معروف. ومن المحتمل اعتماد هذا الاختلاط على جرعة وتركيز السيتروئيد المطبق لذلك يعتبر ذو أهمية عند الأطفال الذين يتلقون جرعات أعلى [١٣٦].

تعاظم الاهتمام بالسمية العصبية المحتملة عند الولدان الذين تعرضوا بشكل زائد لـ benzyl alcohol والتي هي المادة المحافظة الموجودة بشكل شائع في مستحضرات السيتروئيدات المستخدمة في الحقن.

السيتروئيدات الموضعية:

هنـاك تجربـة محـدودة فـي اسـتخدام السـيتروئيدات الموضـعية فائقـة القـوة صـف I (clobetasone propionate) في علاج الوعاؤوم الدموي الطفلي [١٣٧- ١٣٨]. بالرغم من سهولة الاستخدام لكن الفائدة في إحداث إيقاف النمو، تقلص أو تسطح الآفة يمكن أن تحدث فقط في الوعاؤومات السطحية الصغيرة التي تحمل خطر التقرح أو الآفات حول العينية الصغيرة [١٣٧] [١٣٩ . ١٤٠].

العلاجات الموضعية الأخرى:

هناك تقارير قليلة عن استخدام ٥٪ imiquimod cream في علاج الوعاؤومات في مرحلة التكاثر. وقد استخدم هذا المركب بداية لعلاج الثآليل التناسلية والأورام الجلدية، حيث يملك فعالية معدلة مناعية ومضادة للاستحداث الوعائي [١٤١ . ١٤٢].

قد يكون تسحج سطح الوعاؤوم اختلاط لهذه المعالجة [١٤٣].

يتطلب تقييم فعالية هذه المداخلة إجراء دراسات أكثر للتعرف على الوعاؤومات التي ستكون أكثر مناسبة لهذه المعالجة.

Interferon- α الانترفيرون α:

ليس هناك شك في أن الانترفيرون α هو دواء مضاد للسرطان فعال ويمكن أن يثبط الاستحداث الوعائي في الأورام.

حيث ظهر بأنه يعيق نمو الوعاؤومات في مرحلة التكاثر (١٤٤-١٤٥) مع معدلات تراجع ٥٠% [١٤٦].

يعطى بشكل طبيعي حقن تحت الجلد بجرعات تتراوح من ١ ← ٣ مليون وحدة/ m^2 /اليوم خلال عدة أشهر. وقد حدّ من استخدامه بداية تقارير عن سمية عصبية شديدة متضمنة شلل ثنائي الجانب تشنجي [١٤٧]

وقد كانت هذه الحالة في ببعض المرضى عكوسة. تحدث هذه الاختلاطات الشديدة فقط عند الأطفال بعمر أقل من سنة. ولم يصب الأطفال فوق عمر السنة [١٤٨].

تتضمن الآثار الجانبية الأكثر توقعاً للانترفيرون α: حمى، دعث عام، فقر دم، نقص عدلات، ارتفاع الخمائر الكبدية والتي هي ليست عادة استطباب لإيقاف المعالجة.

يجب أن نتذكر أن بعض الوعاؤومات لا تستجيب للانترفيرون α [١٤٩] لذلك تم اقتراح أن الانترفيرون α يجب أن يحافظ عليه كخط معالجة ثاني للرضع ذوي الوعاؤومات الدموية الطفلية الشديدة أو المهددة للحياة التي لا تستجيب على السيتروئيدات الجهازية. ويجب مراقبة المرضى الموضوعين على انترفيرون α من قبل طبيب عصبية.

Vincristine الفينكريستين:

تم استخدامه بشكل فعال لعلاج Kasabach – Merritt بالترافق مع tufted angioma و Kaposiform haemangioendothelioma [١٥٠]

يعطى vincristine بجرعة ٠,٠٢٥ . ٠,٠٥ مغ/ كغ إفي حال وزن أقل من ١٠ كغ أو ١,٥ مغ m^2 إذا كان > ١٠ كغ.

تتضمن الآثار الجانبية للمعالجة: اعتلال عصبي محيطي، إمساك، ألم في الفك وإفراز غير مناسب للهرمون المضاد للادرار، أيضاً استخدم في الوعاؤومات المهددة للحياة (١٥١-١٥٢). ويعتبر حالياً خط المعالجة الثاني بسبب السمية العصبية.

البروبرانولول:

معالجة جديدة دخلت بالصدفة، عند معالجة قصور قلب عند طفل مصاب بوعاؤوم دموي طفلي (١٥٣).

سجل L'eaut'e – Labreze في عام ٢٠٠٨ حادث عرضي لتراجع الوعاؤومات الدموية الطفلية عند الأطفال المعالجين بالبروبرانولول والذي هو حاصر بيتا غير انتقائي استخدم في علاج الرضع المصابين بفرط التوتر الشرياني، تسرع القلب فوق البطيني، قصور القلب الاحتقاني والانسمام الدرقي (١٥٤).

قوبل هذا التقرير باهتمام كبير وبدأ الأطباء من كل أنحاء العالم باستخدام البروبرانولول لعلاج الوعاؤومات الدموية الطفلية الشديدة.

وقد دعمت فعالية البروبرانولول في علاج الوعاؤومات الدموية الطفلية من قبل تقارير حالات عديدة وخمس سلسلة حالات منشورة (متضمن كل منها ٢٣ إلى ٥٨ مريض). (١٥٥، ١٥٦، ١٥٧، ١٥٨، ١٥٩).

وقد كانت نتائج هذه الملاحظات واعدة بشكل كبير حيث سجل البروبرانولول كدواء فعّال ومحتمل بشكل جيد في علاج الوعاؤومات الدموية الطفلية. وهكذا تفوق على السيتروئيدات الفموية. مهما يكن فإن هذه الدراسات لا تملك مجموعة شاهد، تتضمن بيانات مختلفة غير متجانسة فيما يخص عمر المريض، جرعة البروبرانولول المستخدمة، العلاجات السابقة، المراقبة، ومعظمها ينقصه تقييم موضوعي والأكثر من ذلك أنها لم تسجل معلومات مفصلة عن المخاطر الوعائية القلبية للبروبرانولول عند الأطفال المعالجين.

هناك نقص في معرفة آلية تأثير البروبرانولول على الوعاؤومات الدموية الطفلية بالرغم من استخدامه الواسع في علاج الوعاؤومات الدموية الطفلية المختلطة.

ومؤخراً لخّص Storch etal الآليات الجزيئية المتورطة (١٦٠) فيمكن أن يساهم التأثير الملفت للنظر للبروبرانولول على الوعاؤومات الدموية الطفلية في مرحلة النمو بثلاث آليات جزيئية:

التقبض الوعائي، تثبيط الاستحداث الوعائي، تحريض الموت الخلوي المبرمج.

إن مستقبلات بيتا الأدرنيرجية هي أعضاء في عائلة G protein – Coupled receptor والتي تتألف من أكثر من ٧٠٠ جين فعندما تحرض فإن المستقبلات تفعل guanine nucleotide – binding – G proteins وبالتالي تغير طرق الإشارات داخل الخلوية عن طريق تفعيل adenylyl cyclase (AC). تحاصر حاصرات المستقبلات مثل البروبرانولول طرق الإشارة و تملك أيضاً تأثيرات دوائية أخرى (١٦١ . ١٦٢).

افترض L'eaute – Labre'ze أن الآليات المحتملة للعمل يمكن أن تتضمن التقبض الوعائي نقص التعبير عن جينات VEGF , bFGF عن طريق

RAF – mitogen – activated protein - Kinase وتحريض الموت الخلوي المبرمج للخلايا البطانية الشعرية (EC) (١٥٣)

وجدت دراسة حديثة للخلايا البطانية الشعرية الوعائية الدقيقة لدماغ الإنسان في الزجاج أنه يتم التعبير عن مستويات عالية لمستقبلات β_2 بيتا الأدرينرجية وإن التعرض للبروبرانولول أنقص بشكل ملحوظ تكون النبيبات بالإضافة إلى أن الدواء قد أنقص افراز MMP-٩ ولم يؤثر على MMP-٢ (١٥٨).

اعتبر المؤلفون أن هذه الموجودات تظهر دور انتقائي للبروبرانولول في تثبيط الاستحداث الوعائي وتبقى محدودية هذه النتائج أنها لم تجرَ على أوعية الوعاؤوم الدموي الطفلي والتي تظهر نموذج شكلي وعائي فريد.

ومؤخراً اقترح دور الخلايا الجذعية في امراضية الوعاؤومات الدموية حيث أنه في هذه الوعاؤومات تبدو الخلايا البطانية غير ناضجة أو غير متمايزة. يمكن عزل الخلايا الجذعية الميزانشيمية (MSC) بعد الولادة من العديد من النسج. وأظهرت دراسة حديثة أن عدد صغير من الخلايا الجذعية الميزانشيمية يوجد في الوعاؤومات الدموية الطفلية في كل مراحل التكاثر والتراجع (١٥٩ . ١٦٠).

وفي ضوء ذلك أظهرت دراسة Takahata et al (١٦٢) التعبير الوظيفي عن مستقبلات β_2 بيتا الأدرينرجية والتأثيرات المباشرة للأدرينالين وحاصرات مستقبلات بيتا الأدرينرجية (البروبرانولول) على التمايز النسيجي في الخلايا الميزانشيمية غير المتمايزة.

أخيراً يمكن أن تزود تأثيرات طرق β الأدرينرجية شرح جانب آخر غير مفهوم لهذا المرض وهو نقص حدوث الوعاؤوم الدموي الطفلي عند الأمريكان من أصل أفريقي. فقد لوحظ في العديد من الدراسات حدوث منخفض للوعاؤوم الدموي الطفلي عند الرضع الأمريكيين من أصل أفريقي أكثر من الرضع القوقازيين.

أظهر Liggett etal (١٦٣) مؤخراً وجود تعدد شكلي جيني محدد في (GRKS) G protein – coupled receptor Kinases بشكل نوعي أليل يرمز GRK٥ – Leu٤١ والذي يمثل شكل داخلي لحاصر بيتا وهذا التعدد الشكلي موجود تقريباً عند ٤٠% من الأمريكان من أصل أفريقي. افترض المؤلف أن وجوده

يمكن أن يساعد بشرح لماذا أظهرت المحاولات السريرية لحاصرات بيتا في علاج قصور القلب نتائج مخيبة للآمال عند الأمريكان الأفارقة مقارنة بالأمريكان الأوروبيين. ويمكن أن تزود هذه الموجودة بشرح محتمل لظاهرة قلة شيوع الوعاؤوم الدموي الطفلي عند الأمريكان الأفارقة حيث يفترض بأن التعدد الشكلي لـ GRK٥ مع تأثيره الحاصر لبيتا البنيوي يمكن أن يثبط الخلايا المولدة للوعاؤوم الدموي الطفلي.

وستكون الدراسات المستقبلية التي تبحث في التعدد الشكلي عند الرضع السود المصابين بالوعاؤوم الدموي الطفلي مقارنة بغير المصابين ذات أهمية كبيرة ويمكن أن تساعدكل من الوبائيات ودور طريق G protein في فهم امراضية الوعاؤوم الدموي الطفلي. ويمكن أن تقود ملاحظة أن البروبرانولول يعالج الوعاؤوم الدموي الطفلي إلى إمكانية معالجات أفضل بالإضافة إلى فهم أفضل للمرض نفسه.

استخدم في العديد من الدراسات العلاجية للبروبرانولول في الوعاؤوم الدموي الطفلي جرعة ١ مغ/ كغ/ اليوم لكن استخدمت بعض الدراسات جرعات أعلى واستخدم معظم المرضى في التقارير البدئية المعالجة للوعاؤوم الدموي الطفلي جرعة ٢ مغ/ كغ / اليوم لكنه لم يحدد الجرعة أو مجال الجرعات المثالي.

وتمت تجربة البروتوكول المقترح من قبل Lawley و Siegfried من قبل أطباء عديدين استخدموا البروبرانولول في علاج الوعاؤوم الدموي الطفلي.

* سجل Sans et al أن فعالية البروبرانولول بجرعة (٢ . ٣) مغ/ كغ/ اليوم كانت ١٠٠% في ٣٢ مريض بالاعتماد على الحكم الفردي للأطباء المعالجين في معظم الحالات وفحص أمواج فوق صوتية إضافي في ١١ مريض (٣٤%) (١٥٩).

* وسجل كل من Laforgia etal و Manunza etal استجابة ممتازة للبروبرانولول بجرعة ٢ مغ/ كغ/ اليوم في ٢٣ و ٣٠ طفل على التتالي بالاعتماد على التقييم السريري والتصوير الفوتوغرافي من قبل الأطباء المعالجين (١٥٦ . ١٥٧).

* عالج Qinzp etal في الصين ٥٨ مريض بالبروبرانولول بجرعة ١ . ١,٥ مغ/كغ/اليوم [١٥٨] قيست الاستجابة على المعالجة الكلية باستخدام مقياس النقط الأربعة من قبل الأطباء المعالجين وكانت النتيجة ممتازة في ١٧,٢% جيدة، في ٦٠,٤%، متوسطة في ٢٠,٧% ،وسيئة في ١,٧% من الحالات.

* قيم Buckmiller etal مؤخراً ٣٢ مريض وعاؤوم دموي طفلي معالج بالبروبرانولول بجرعة ٢ مغ/كغ/اليوم بالفحص السريري وتقييم الصور الفوتوغرافية من قبل أطباء لا علاقة لهم بالمعالجة. أظهر ٥٠% من المرضى استجابة ممتازة، ٤٧% استجابة جزئية ٣% لا استجابة [١٥٥].

* وفي دراسة مجراة في Zurich switzer Land ٢٠١٠ من قبل Clemens Schiestl و Kathrin Neuhaus قيمت مجموعة متجانسة من الرضع المصابين بالوعاؤوم الدموي الطفلي الشديد في مرحلة التكاثر عولجوا باستخدام البروبرانولول بجرعة ٢ مغ/كغ/اليوم حيث تم تقييم النتائج بتقييم معمّى للصور الفوتوغرافية السريرية، فحص بالأمواج فوق الصوتية . ومتابعة عينية في حال تطلب الأمر وتم تسجيل التحمل والاختلاطات الهيموديناميكية بمرور الوقت متضمنة قبول لمدة يومين مع مراقبة داخل المشفى في بداية المعالجة.

تضمنت الدراسة ٢٥ مريض كان متوسط العمر ٣,٦ (١,٥ . ٩,١ شهر)، متوسط مدة المتابعة ١٤ (٩ . ٢٠ شهر)، أتم ١٤ مريض المعالجة بمتوسط عمر ١٤,٣ (١١,٤ . ٢٢,١) شهر. كان هناك تراجع مهم في اللون ونقص مهم في حجم الوعاؤوم الدموي الطفلي عند كل المرضى. متوسط سماكة الآفات الذي قيّم بالأمواج فوق الصوتية في البداية كمستوى قاعدي تم بعد شهر كان ١٤ (٧ . ٢٨) مم و ١٠ (٥ . ٢٣) مم على التتالي. وعند الأطفال ذوي الإصابة العينية تم تراجع اللابؤرية والغطش خلال ٨ أسابيع. كان التحمل الكلي للبروبرانولول جيد ولم يلاحظ تغييرات هيموديناميكية مهمة وخلاصة التقرير دعم التأثير الممتاز والتحمل الجيد للبروبرانولول وطرح استخدامه كخط أول في معالجة الوعاؤوم الدموي الطفلي.

تتضمن التأثيرات الجانبية للبروبرانولول عند الرضع تسرع قلب، انخفاض التوتر الشرياني، نقص سكر الدم، والتشنج القصبي (وزيز).

لم تسجل خلال ٤٠ سنة من الخبرة السريرية حوادث وعائية قلبية جدية للأطفال الموضوعين على علاج مزمن بحاصر بيتا (١٦٤).

سجلت حالتان لنقص سكر الدم من قبل Holland etal بعد معالجة طويلة الأمد بالبروبرانول ودون أية اضطرابات سابقة لمستويات سكر الدم قبل حدوث حالة نقص السكر. يجب أن يوضع في الحسبان نقص سكر الدم كتأثير جانبي للبروبرانولول ، ويجب أن يوقف البروبرانولول عند حدوث أي مرض طارئ في حال تأثر الوارد الفموي.(١٦٦-١٦٥)

تبدو التأثيرات الجانبية الكلية خلال المعالجة بالبروبرانولول أصغرية مقارنة بالتأثيرات الجانبية الخطيرة للمداخلات السابقة لعلاج الوعاؤوم الدموي الطفلي مثل السيتروئيدات الجهازية والانترفيرون α.

لا يمكن أن يحدد التواتر الحقيقي لنكس الوعاؤوم الدموي الطفلي بعد إيقاف المعالجة بالبروبرانولول بالبيانات المحدودة لكن يبدو أن النكس يحدث في حوالي ٢٠ . ٤٠% من الحالات (١٥٩ . ١٥٦) الأكثر إثارة للاهتمام أن عودة نمو الوعاؤوم الدموي الطفلي بعد إيقاف البروبرانولول لوحظت أيضاً عند الأطفال بأعمار أكثر من ١٢ . ١٤ شهر أي في وقت يفترض فيه اكتمال مرحلة التكاثر الطبيعية. وتطرح هذه الظاهرة غير المتوقعة سؤال إمكانية تأخير المعالجة بالبروبرانولول لمرحلة النمو الطبيعية للوعاؤوم الدموي الطفلي. ويجب أن تحدد الدارسات المستقبلية التنبؤ بعودة نمو الوعاؤوم الدموي الطفلي بعد إيقاف المعالجة بالبروبرانولول.

العلاج بالليزر:

يبقى استخدام الليزر في علاج الوعاؤومات مثاراً للجدل على عكس استخدامه في التشوهات الوعائية (وحمة قربة النبيذ).

وجد في دراسة مقارنة نتائج تطبيق PDL الباكر (٥٨٥nm) لعلاج الوعاؤومات الدموية الطفلية غير المختلطة عند ٦٠ رضيع مع المتابعة لمدة ١٢ شهر، زيادة عدد المرضى الذين شفوا تماماً بعد العلاج بالليزر. لكن لم يكن هناك فرق في الشفاء أو العلامات الباقية الأصغرية بعمر السنة.

تتضمن الآثار الجانبية للمعالجة بالليزر: ندبات موضعية، تقرح محتمل، ألم وتغيرات في التصبغ [١٦٧ . ١٦٨. ١٦٩]

من المقبول أن معالجة الليزر يمكن أن تكون فعالة في معالجة الوعاؤومات المتقرحة وتوسع الشعريات والتغيرات الباقية بعد التراجع وهناك نقص في الدراسات الكبيرة المثبتة.

الجراحة:

تبع استخدام الجراحة العنيفة في الماضي لعلاج الوعاؤومات الطفلية بنتائج سيئة مع تندب واضح.

هناك وعاؤومات تستفيد من المداخلة الجراحية [١٧٠] يجب أن يؤخذ بالحسبان عمر الطفل حيث يحدث القلق حيال صورة الوجه في عمر ٢,٥ . ٣ سنوات.

يجب أن تؤخذ الجراحة بعين الاعتبار في مرحلة تكاثر الوعاؤوم الطفلي عند انسداد الطريق التنفسي أو البصري. التشوه خلف الأذن وفي حالة التقرح غير المستجيب على المعالجة الدوائية. تستطب الجراحة في مرحلة التراجع بحسب حجم ومظهر الندبة. ويكون استطباب الجراحة في مرحلة التراجع نتيجة المحيط الشاذ المسبب بالنسيج الليفي الشحمي المتبقي بالإضافة إلى تشوه شكل البنى التشريحية المهمة [١٧٠ . ١٧١].

وتستحق وعاؤومات ذروة الأنف ذكر خاص حيث أنها تعالج جراحياً أكثر من أي موقع تشريحي آخر.

الانصمام(Embolization):

تترك هذه التقنية كما في العلاجات الأخرى المهددة للحياة للآفات غير المستجيبة على المعالجة الدوائية مثل بعض حالات الوعاؤومات الدموية الكبدية التي تقود إلى قصور قلب احتقاني.

المعالجة الشعاعية:

استخدام المعالجة الشعاعية حالياً نادر جداً، ولا يمكن الاعتماد عليه في الوعاؤومات الجلدية بسبب خطر الخباثات واضطراب النمو العظمي.

تم استخدامه للوعاؤومات الجهازية على سبيل المثال الكبدية [١٧٢] وفي الآفات المهددة للحياة [١٧٣].

المداخلات العلاجية الأخرى:

المعالجة القرية شائعة في ألمانيا وأجزاء من جنوب أمريكا [١٧٤، ١٧٥] .يمكن أن تسبب الرباطات الضاغطة أو intermittent Pneumatic compression نقص في كتلة الوعاؤومات الكبيرة [١٧٦- ١٧٧] بالرغم من أنها قد تؤدي إلى اختلاطات خطيرة من القصور القلبي أو العسرة التنفسية [١٧٨].

الوعاؤومات الدموية الخلقية:

وفيها يتظاهر الأطفال بوعاؤومات دموية كاملة التطور باكراً في فترة الوليد وهي أورام نادرة. هناك مجموعتين رئيسيتين للوعاؤومات الدموية الخلقية:

الوعاؤومات الدموية الخلقية المتراجعة بسرعة (RICH) (١٧٩) والوعاؤومات الدموية الخلقية غير المتراجعة (NICH) (١٨٠).

RICH تخضع لنمو هام داخل الرحم، لا تنمو أو تنمو بشكل قليل بعد الولادة والبعض يقول أن لها نموذج نمو مماثل لنمو الوعاؤومات الدموية الطفلية لكن تراجعها سريع غالباً خلال السنة الأولى من الحياة. وتقترح الدراسات الحديثة أن هذه الأورام تبدي بعض المظاهر المتميزة سريرياً، نسيجياً، ونسيجياً كيماوياً مناعياً عن الوعاؤوم الدموي الطفلي (١٨١ . ١٨٢ . ١٨٣).

تحدث (RICH) بشكل متساوي عند الذكور والإناث، قد يلاحظ نمو داخل الرحم بتصوير الأمواج فوق الصوتية قبل الولادة باكراً بعمر ١٢ أسبوع حملي.
وقد يظهر الايكو دوبلر الوعائي قبل الولادة توعي عالي وجريان سريع (١٨٢. ١٨٣).
قد يتظاهر الورم عند الولادة نموذجياً كلويحة مزرقة أو أرجوانية أو ورم مع توسع شعريات وشحوب في المحيط ،غالباً ما يتوضع على الطرف السفلي يمكن أن يلاحظ عليه دخنيات وفرط أشعار. يمكن يحدث تقرح ونزف ونخر ضمن الورم ويحدث التراجع السريع خلال السنة الأولى من العمر، ويترك ضمور أدمي أو تحت الجلد ملحوظ (١٨٤) .
يتألف (RICH) من فصوص بأحجام مختلفة. أوعية خارج فصيصية كبيرة ومجموعة من الخلايا البطانية مع أغشية قاعدية سميكة بعد التراجع.
تملك RICH مظاهر بالأمواج فوق الصوتية تتميز بكتلة ناقصة الصدى متجانسة وأوعية تنزح من مركز الفصوص.
نموذج آخر للوعاؤوم الدموي الخلقي هو الوعاؤوم الدموي الخلقي غير المتراجع (NICH) تحدث هذه الآفات بشكل طفيف أكثر عند الذكور والبعض يقول بأن حدوثها متساوي عند الجنسين. تكون هذه الأورام كاملة التطور عند الولادة حيث نموذج نموها هو نمو داخل الرحم. وتبقى خلال الحياة دون أن تتراجع بعد الولادة.
تتظاهر (NICH) بشكل نموذجي ككتل أو لويحات مدورة أو بيضوية، زهرية أو أرجوانية اللون تظهر حافة مزرقة أو شحوب محيطي مع توسع شعريات عليها تكون دافئة عند الجس، يختلف حجمها من بضع إلى عدة سنتمترات وغالباً ما تكون عجينية القوام تنمو بشكل مناسب لنمو الطفل قد تسوء الآفات عند البلوغ ولا تتراجع عفوياً. فحص الدوبلر يظهر آفة سريعة الجريان يمكن أن تشخص خطأ على أنها تشوه شرياني وريدي (AVM) بسبب أن التصوير الوعائي يمكن أن يظهر جريان سريع وامتلاء سريع، لكن دون التظليل الوريدي الباكر النموذجي لـ AVM . أفضل

مـــا تعـــالج جراحيـــاً ولا تـــنكس علـــى عكـــس AVM . غالبـــاً ما تشخص بعد استئصال الآفة عند عدم حدوث التراجع.

تتألف NICH نسيجياً من فصوص كبيرة من أوعية صغيرة مع تليف خلالي وناسور مجهري أدمي شرياني وريدي وغالباً ما يرى وعاء كبير نجمي مركزي مع غشاء قاعدي رقيق [١٧٩ . ١٨٠].

التلوين النسجي المناعي بـ $GLUT_1$ سلبي في كل من RICH و NICH وعادة ما تكون هذه الأورام وحيدة وتتوضع على الرأس أو الأطراف أو قرب المفصل.

لا يمكن تمييز RICH و NICH دائماً بشكل قطعي لأن كل منهما والوعاؤوم الدموي الطفلي المكتسب يمكن أن توجد عند نفس المريض (١٨٥) بالإضافة إلى أن بضعة أورام شخصت بدئياً أنها RICH سُجل تحولها الى NICH (١٨٥).

ويبقى من غير الواضح إذا كان NICH يمثل موجودة نسيجية مميزة أو كان نوع من RICH . يمكن أن يحدث بعض التراكب بين المظاهر النسيجية والمناعية الكيماوية النسيجية للوعاؤومات الدموية الخلقية والوعاؤومات الدموية الطفلية النموذجية (١٨٣ . ١٨١).

بالإضافة إلى اقتراح أن هذه الوعاؤومات الخلقية النادرة والوعاؤومات الدموية الطفلية الشائعة يمكن أن تكون أنواع مختلفة لموجودة واحدة (١٨١ . ١٨٦).

Tufted angioma (TA) الوعاؤوم الحزمي أو اللّمي:

هو ورم نادر يحدث بشكل شائع أكثر عند الأطفال في مرحلة ما قبل البلوغ (١٨٧ . ١٨٨) وكثيراً ما وصف عند البالغين (١٨٩) الأقل شيوعاً حدوثه عند الحوامل والمثبطين مناعياً (١٩٠ . ١٩١).

نسيجياً: هناك تكاثر فصيصي لمجموعات خلوية بيضوية الشكل تحيط بلمعة دقيقة مثل الشّق (١٩٢). تتجمع هذه الأوعية وتنتظم بشكل حزم مدورة موزعة في الأدمة.

توصف غالباً بأنها تشبه cannon – Balls.

يمكن أن توجد الحزم عميقاً في الأدمة وما تحت الجلد (١٩٣ . ١٩٤).

يمكن أن يشاهد في محيط الكتل الخلوية أو ضمن الأدمة أقنية لمفاوية ذات جدار رقيق تظهر التلوينات النسيجية المناعية إيجابية قوية لـ Ulex europaeus I Lectin و EN_4 (١٩٥) وتختلف عن الوعاؤومات الدموية الطفلية بأنها سلبية التلوين لـ $GLUT_1$ (١٩٦) .

غالباً ما تظهر عند الأطفال قبل عمر السنة كبقعة زهرية غير واضحة الحدود والتي تتطور إلى لويحة أو عقيدة مرتشحة أرجوانية لكن يمكن أن تختلف في اللون من الأحمر إلى الأزرق ويمكن أن تصل إلى ٢٠ سم بالقطر.

يمكن أن تلتبس في المرحلة البدئية مع وحمة قربة النبيذ، وحمة نسيج ضام، ساركوما العضلات الملساء والورم العابي العضلي الأملس. يمكن أن يظهر على سطحها فرط أشعار أو تبدي فرط تعرق.

هناك مظهر سريري مفيد لهذه الأورام هو أنها عادة ممضة.

عندما يشك بالتشخيص سريرياً تستطب الخزعة من أجل التأكيد. يظهر السير الطبيعي لهذا الورم أنه بعد فترة من الامتداد يستقر ويمكن أن يتراجع عفوياً (١٨٧، ١٩٨، ١٩٩) والأكثر ندرة أن يسوء بشكل مترقي

لم يذكر التحول الخبيث. يتضمن التشخيص التفريقي لـ TA:

الوعاؤوم الدموي الطفلي، البطانوم الوعائي الدموي كابوزي الشكل، التشوه الوريدي، التشوهات الوريدية الكبية، النخر الشحمي تحت الجلد عند الوليد (١٨٧).

ويمكن أن يترافق هذا الورم مع ظاهرة كازاباخ ميريت .

يرتبط تدبير هذا الورم بعمر المريض، حجمه، الأعراض، ووجود الاعتلال الخثاري، غالباً ما يجري الاستئصال الجراحي لكن النكس شائع إذا لم يكن الاستئصال كامل. تمتد بعض هذه الأورام إلى ما تحت الجلد، اللفافة وحتى إلى العضلات (٢٠٠). هناك مداخلات أخرى مذكورة تحقق زوال فعال تتضمن X-ray (٢٠١) الليزر الصباغي النابض (٢٠٢).

الانترفيرون α (٢٠٣ . ٢٠٤) وجرعة سيتروئيدات جهازية عالية (٢٠٥) ويمكن أن تفيد جرعة أسبرين منخفضة في نقص الصفيحات الخفيف (١٩٤).

البطانوم الوعائي الدموي كابوري الشكل (KHE) :

: (Caposiform haemangioendothelioma)

هو تكاثر وعائي نادر في الطفولة يمكن أن يبدي تطور موضعي غازي ويمكن أن يترافق مع موجودات جهازية أكثرها شيوعاً هو ظاهرة كازاباخ ميريت قد يكون التظاهر السريري لـ KHE هي تلك التي تتظاهر خلف البريتوان حوالي الشهر العاشر من العمر (٢٠٦). وتلك التي تتظاهر بآفات جلدية سطحية أو عميقة (١)*.

يميل KHE في الشكل الجلدي لأن يكون لطخة وعائية مفردة تبدأ بالتكاثر بشكل سريع. وتظهر الآفات بعمر متأخر أكثر من الوعاؤومات الدموية الطفلية البسيطة وتكون غالباً مختلطة بظاهرة كازاباخ ميريت (٢٠٧). ووصفت أيضاً الآفات الخلقية (٢٠٨ . ٢٠٩).

<u>نسيجياً</u>: يتألف KHE من فصوص أو صفائح لخلايا بطانية مغزلية أو دائرية محزومة بشكل شديد و Pericytes .

مع شكل مرتشح في الأدمةو الشحم تحت الجلد والعضلات وهذه تحتوي بعض لمع وعائية. الانقسامات نادرة، فرط الكروماتين أصغري أو غائب (٢١٠).

يملك KHE خصائص تشريحية مرضية لساركوما كابوزي لكن يمكن أن يظهر نموذج فصيصي أكثر، وقابلية أكثر لتشكيل فراغات وعائية وخثرات فيبرينية مبعثرة (٢٠٧) بالإضافة إلى أن KHE لا يظهر حمل لـ HHV-٨ (٢١١). هناك تراكب نسيجي محتمل مع الوعاؤوم الحزمي (Tufted angioma) حيث أن كلاهما يميل لأن يملك تكاثر خلايا بطانية تقود إلى تشكيل فراغات وعائية هلالية (٢٠٧).

لا تسمح ندرة الورم بوجود تدبير معتمد على إرشادات.

إن أمكن فإن الاستئصال الجراحي هو أكثر المعالجات الناجحة المذكورة وتتضمن العلاجات الأخرى: التشعيع، الانترفيرون α، Ticlodine و aspirin (٢١٢).

يستخدم vincristise بالمشاركة مع السيتروئيدات الجهازية في حال حدوث ظاهرة كازاباخ ميريت.

إنذار الأورام خلف البريتوان أسوء من الآفات الجلدية.

ظاهرة كازاباخ ميريت:

وصفت هذه المتلازمة بشكل أساسي في عام ١٩٤٠. وهي ترافق نقص صفيحات مع فقر دم انحلالي باعتلال الأوعية الصغيرة واعتلال خثاري مع ورم وعائي نامي بسرعة (٢١٣).

صنف الورم المرافق بداية كوعاؤوم دموي شعري وافترض لعدة عقود بعدها أن الاعتلال الخثاري بنقص الصفيحات هو اختلاط نادر للوعاؤومات الدموية النموذجية (٢١٤). لكن فيما بعد أظهرت البيانات أن الأورام المترافقة مع هذه الظاهرة المهددة للحياة ليست الوعاؤوم الدموي الطفلي النموذجي وأن المظاهر النسيجية للأورام المرافقة الأكثر شيوعاً هي البطانوم الوعائي الدموي كابوزي الشكل (KHE) والوعاؤوم الحزمي (TA) (٢١٥ . ٢١٦).

والأورام المرافقة الأقل شيوعاً تتضمن haemangiopericytoma(٢١٨.٢١٧).

يمكن أن تكون الوعاؤومات المترافقة مع ظاهرة كازاباخ ميريت جلدية (٢١٩) ، داخل الصدر والأكثر شيوعاً المنصف، البطن (خلف البريتوان أو كبدية)، الحوض (٢٢٠). أو هيكلية (٢٢١ . ٢٢٢).

التظاهر النموذجي هو ورم إما موجود عند الولادة أو أن يبدأ بالنمو بسرعة. عادة ما يكون لويحة وحيدة حمراء مزرقة أو أن تكون أورام بلون أزرق يمكن أن تصيب مناطق واسعة من الجلد. ونادراً ما تتظاهر بشكل الفريز أو بشكل مشابه للوعاؤوم الدموي الطفلي. وتظهر بشكل أكثر شيوعاً على الجذع، العنق، والأطراف الدانية مع تفضيل الفخذ والكتف.

يجب أن يشك بالظاهرة عندما يزداد الورم بالحجم وعند ظهور تكدم يمتد أحياناً بعيداً عن حواف الورم. يكون القوام خشبياً ويعطي مظهر التهاب نسيج خلوي، يمكن أن تتظاهر القابلية للنزف في مواقع أخرى مثل البيلة الدموية، الرعاف،أو تطاول زمن النزف في مواقع الرضوض وأحياناً يكون الخلل الخثاري موجود منذ الولادة (٢٢٣). لكن يتطور الخلل الخثاري في معظم الحالات خلال الشهر الأول من العمر. ويمكن أن يتطور بشكل متأخر خلال السنة الأولى من الحياة.

الأورام المترافقة مع ظاهرة كازاباخ ميريت لا تستجيب للمعالجة كما في الوعاؤومات الدموية الطفلية النموذجية وقد يستمر الاعتلال الخثاري أشهر إلى سنوات. يجب أن تفحص الحالة الخثارية في ظاهرة كازاباخ ميريت بإجراء تعداد الصفيحات ومستوى الفيبرنيوجين. يمكن أن تكون درجة نقص الصفيحات مضللة بدئياً حيث يمكن أن تكون منخفضة محيطياً فقط لكن لا يمكن أن تنقص حتى ٥٠٠٠/مم^{٣} . يتضمن حدوث تفعيل النظام الحال للفيبرين ارتفاع D – dimmers وحدوث فقر دم انحلالي كما يمكن أن يرتفع PT و PTT.

ينخفض عدد الصفيحات نتيجة تحطم وتشظي الصفيحات ضمن الورم الوعائي الممتد (٢٢٤).

يمكن أن يحدث الاعتلال الخثاري مع بعض التشوهات الوريدية اللمفاوية لكن هذه مختلفة لأنها غالباً ما تحدث مدى الحياة وتتميز دموياً بنقص الفيبرنيوجين ويكون عدد الصفيحات ناقصاً أو لا ونادراً ما ينقص تحت ٧٠٠٠٠ / مم^{٣} (٢٢٥ . ٢٢٦).

تحدث ظاهرة كازاباخ ميريت بشكل متساوي عند الذكور والإناث وقد تحدث الوفيات بنسبة ٢٠ . ٤٠% (٢٢٤، ٢٢٧).

يزول الاعتلال الخثاري عفوياً عند معظم المرضى خلال ١ . ٦ سنوات وبشكل أساسي ٣ سنوات (٢٢٨).

حالما تزول الهجمة البدئية من الشائع بقاء كتل. وهذه الكتل الباقية تسوء مع النضج عند بعض المرضى، ويمكن أن تبدو مثل وحمة قربة النبيذ مع حطاطات ضمنها وغالباً ما تملك قوام ليفي وهناك تظاهرات سريرية أخرى للكتل الباقية كتورم مع شرائط من توسع الشعريات ضمنه، كتل صلدة تحت الجلد.

يمكن أن تعيق بقايا الأورام التي تصيب العضلات والمفاصل الحركة وتسبب تقفعات مؤلمة (٢٢٩ . ٢٣٠) أظهر الفحص النسيجي للكتل الباقية مظاهر الوعاؤوم الحزمي و/ أو البطانوم الوعائي الدموي كابوزي الشكل مع تليف واضح (٢٣١).

:Haemangiopericytoma

لا يزال هذا الورم مثاراً للجدل، حيث أنه من الصعب تمييز pericytes عن الخلايا البطانية أو صانعات الليف تحت المجهر الضوئي العادي (٢٣٢).

لكن يعتقد معظم المؤلفين أنه كيان مميز ومستقل (٢٣٣).

نادراً ما يتظاهر هذا الورم في الجلد وغالباً ما يقسم إلى أنواع:

عند البالغين ، الخلقية، الطفلية (٢٣٤).

يتظاهر الشكل الخلقي والطفلي بشكل نموذجي ككتلة تحت الجلد متعددة الفصوص (٢٣٢. ٢٣٤) قد توجد الآفات في أي مكان من الجسم وتأخذ لون أحمر غامق مما يقترح الأصل الوعائي.

تظهر هذه الأورام نسيجياً مناطق خلوية بشكل حزم تحيط بأوعية متفرعة محددة ببطانة وتظهر الخلايا نوى مدورة إلى بيضوية وسيتوبلاسما بحواف غير محددة بشكل واضح وتشكل القنوات الوعائية شبكة مستمرة (٢٣٢)

يبدي الورم وجود فعالية انقسامية لكن السير السريري سليم (٢٣٤).

يظهر التلوين المناعي أن هذه الأورام إيجابية α smooth muscle actine أكتين العضلات الملس α.

Lectin, cytokeratin , desmin , Ulex europaeusl

لكن التلوين سلبي للمستضد المرتبط بالعامل VIII.

يمكن أن تتراجع هذه الأورام عفوياً أو تعالج بالاستئصال الجراحي (٢٣٥).

الدراسة العملية

مقدمة:

– تمثل الوعاؤومات الدموية الطفلية أشيع أورام الطفولة السليمة ،وأقلية منها تشكل مراضة هامة .

– تختلف الوعاؤومات الدموية الطفلية بشكل واسع بالشكل و الحجم و العمق و التوضع التشريحي ، وتملك خصائص سريرية مميزة حيث أنها تكون غائبة أو بشكل آفة سلفية وقت الولادة تتبع بفترة تكاثر سريعة خلال الأسابيع أو الأشهر الأولى من الحياة يعقبها فترة تراجع أبطأ على مدى سنوات .

– وجد زيادة حدوث هذه الأورام أكثر عند الإناث ، الخدج، ناقصي وزن الولادة، في حالة الحمل المتعدد(ثنائي، أو ثلاثي...)، عمر الأم المتقدم، أمراض المشيمة، ما قبل الإرجاج أثناءالحمل.

– يبقى التحدي للأطباء في معرفة أي الوعاؤومات الدموية الطفلية يحتاج لتداخل أو معالجة و أيها يحتاج لمراقبة فقط.

هدف الدراسة :

– تسجيل العوامل والأسباب المتهمة الوبائية و الديموغرافية و ظروف ما قبل الولادة ، و الولادة و ما حولها للمصابين بالوعاؤومات الدموية الطفلية.

– تسجيل الخصائص السريرية للوعاؤومات الدموية الطفلية.

– تسجيل معدل الاختلاطات و الاضطرابات المرافقة و الحاجة للمعالجة للوعاؤومات الدموية الطفلية .

مكان الدراسة:

مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية ، كلية الطب البشري، جامعة دمشق.

فترة الدراسة :

الفترة الممتدة مابين ٢٠١٠\١١\٢٠ و ٢٠ \١١\٢٠١١ .

العينة و طرائق الدراسة:

تم إجراء دراسة مقطعية عرضية وصفية ، حيث شملت العينة ٤٦ مريض من مراجعي عيادات مشفى الأمراض الجلدية و الزهرية الجامعي بدمشق.

اعتمد التشخيص على المظهر السريري والخصائص السريرية المميزة للوعاؤوم الدموي الطفلي وعند الضرورة الاستقصاءات الشعاعية .

تم أخذ قصة سريرية مفصلة، متضمنة معلومات ديموغرافية و معلومات عن فترة ماقبل الولادة و الولادة و ما بعدها مع التركيز على : العمر، الجنس، الخداجة ≤ ٣٧ أسبوع ، وزن الولادة، عمر الأم وقت الحمل،(اضطرابات مشيمة، ارتفاع ضغط و ما قبل إرجاج)عند الأم أثناء الحمل، قصة دوائية خلال فترة الحمل، وجود الآفات وقت الولادة، أو الظهور بعد الولادة، أية اختلاطات سابقة أو علاجات سابقة لهذه الآفات.

تضمن الفحص الفيزيائي: العدد ، الموقع التشريحي المصاب، الحجم الذي قدر بحساب مساحة السطح بضرب طول الآفة بعرضها (الأبعاد الفعلية لبعض الوعاؤومات المقطعية لم تسجل بسبب حجمها الكبير)

قسمت الآفات حسب مستوى الإصابة إلى : سطحية ، و عميقة ، و مختلطة.

اعتمدنافي تصنيف تحت الأنواع الشكلية للوعاؤومات ما هو موصوف من قبل chiller etal(٢٣٧)الذي قسم الآفات الى:

بؤريةأوموضعة (محددة بمنطقة تشريحية واحدة، مع إصابة واحد أو إثنين من المواقع في الشكل ١)

مقطعية (توضع بنموذج خطي أوجغرافي وحيد الجانب أوتوزع بنموذج قطاعي جلدي بالاعتماد على خرائط التوزع القطاعي الجلدي وخرائط تحديد خطوط بلاشكو، والمقاطع الوجهية التطورية (s١-s٤) .

الآفات غير المحددة : هي الآفات التي لا يمكن تصنيفها بثقة كآفات موضعة أو مقطعية ، و قد ضمت الآفات الكبيرة العميقة إلى هذه المجموعة.

عديدة البؤر (إذا كانت≤٨ بأية خصائص شكلية)

اعتمدنا في توثيق الخصائص الشكلية للآفات على التصويرالفوتوغرافي.

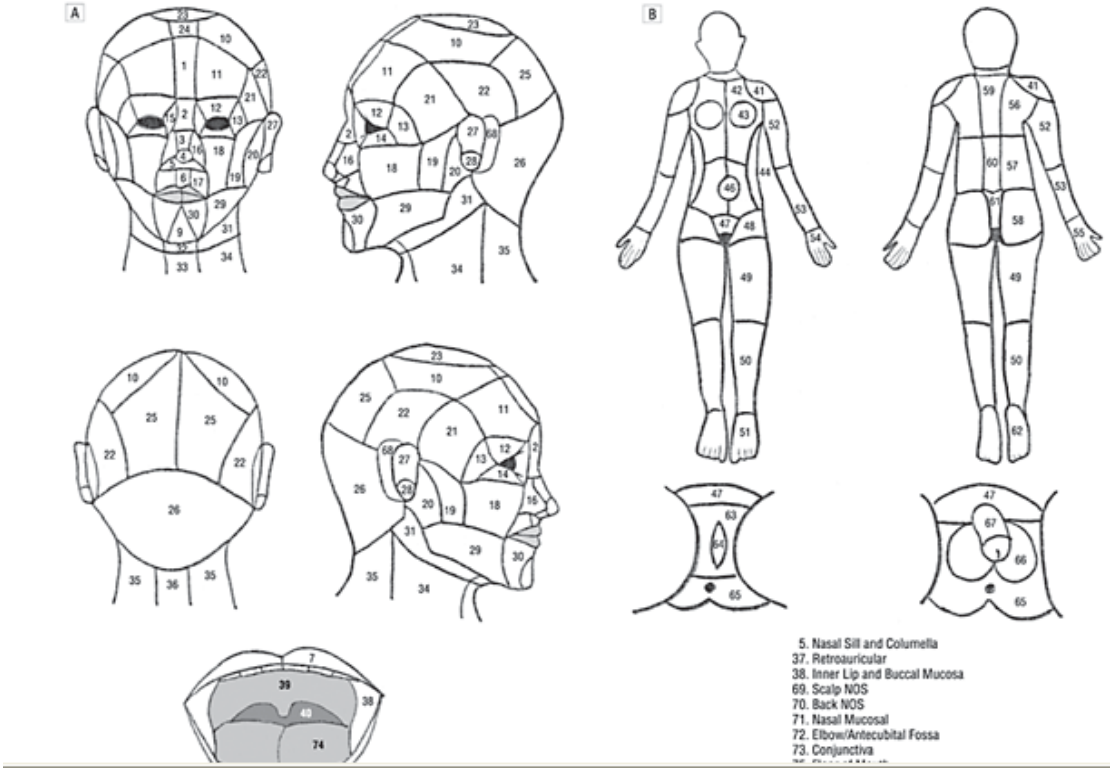
سجلت الاختلاطات قبل الإدراج في الدراسة بالاعتماد على معلومات الأهل أو السجل الطبي، كما سجلت الاختلاطات خلال فترة الدراسة متضمنة التقرح ، النزف،

تأثر الرؤية، انسداد السبيل التنفسي، انسداد قناة السمع، مشاكل قلبية، التشوهات الشكلية.

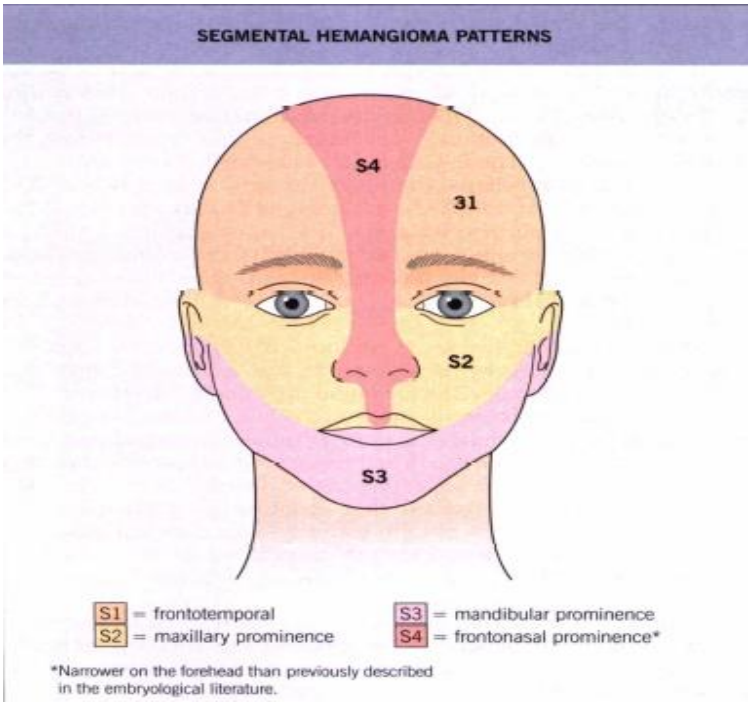
سجلت الاضطرابات الجهازية المرافقة للوعاؤومات الدموية الطفلية متضمنة الوعاؤومات الدموية الحشوية ، تشوهات مرافقة في النخاع الشوكي، متلازمة PHACES ، اضطرابات السبيل البولي التناسلي، قصور الدرق.

سجلت المعالجات المعطاة قبل الإدراج في الدراسة ،و المعالجات الموضعية و الجهازية المعطاة خلال فترة الدراسة ، و نظمت زيارات المتابعة حسب الحاجة السريرية.

سجل كل من المواقع التشريحيةالمصابة و نمط الآفات (بؤري أو موضع، مقطعي، غير محدد، عديد البؤر) التي كانت أكثر ترافقا مع الاختلاط، الحاجة للمعالجة، و الاضطرابات المرافقة.



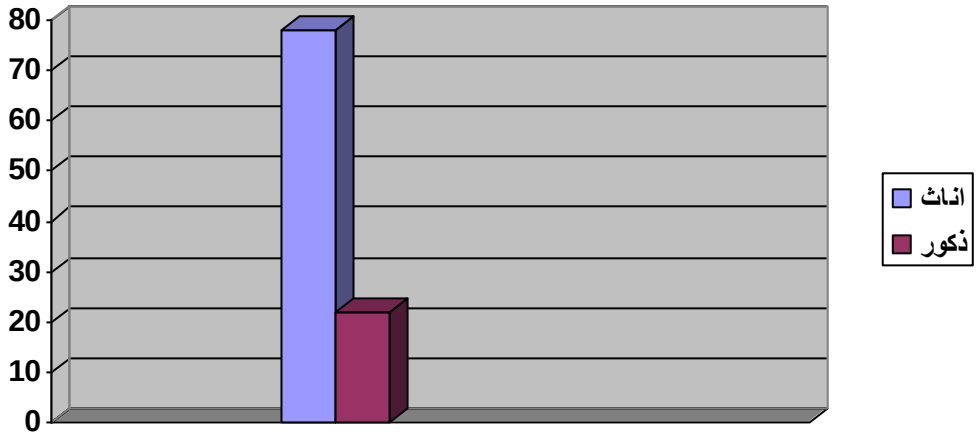
الشكل –١–



– شملت العينة ٤٦ مريض بعدد كلي للآفات٦٠ آفة.

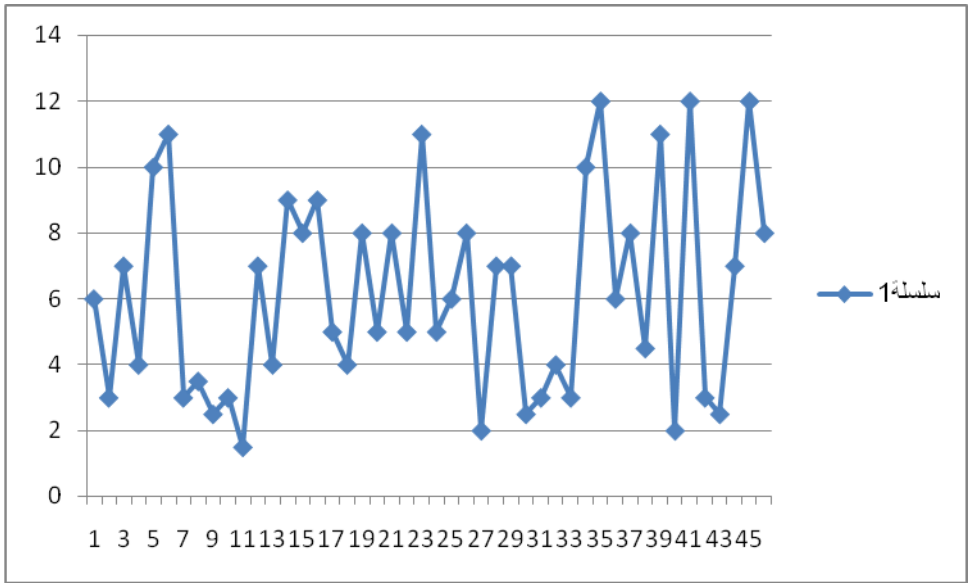
١ – توزع مرضى العينة حسب الجنس:

الجنس	عدد الحالات	النسبة المئوية
اناث	٣٦	%٧٨
ذكور	١٠	%٢٢
المجموع	٤٦	%١٠٠



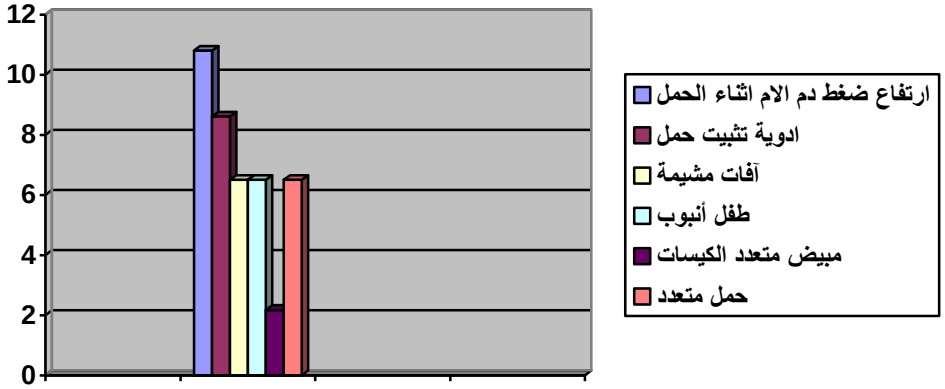
٢- توزع المرضى حسب العمر:

كان متوسط عمر المرضى ٥,٩ اشهر مع مجال يتراوح من١,٥ الى ١٢شهر



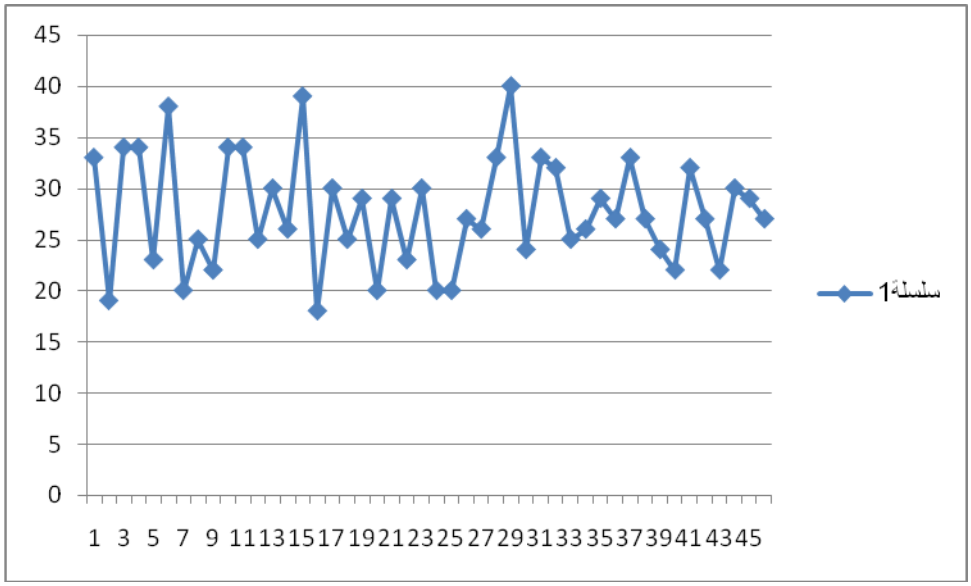
٣- توزع المرضى حسب قصة ما قبل الولادة الايجابية:

	عدد الحالات	النسبة المئوية
ارتفاع ضغط الام اثناء الحمل	٥	%١٠,٨
ادوية تثبيت حمل	٤	% ٨,٦
آفات مشيمة	٣	%٦,٥
طفل أنبوب	٣	%٦,٥
مبيض متعدد الكيسات	١	%٢,١٧
حمل متعدد	٣	%٦,٥



٤- توزع أعمار أمهات المرضى:

كان متوسط أعمار أمهات المرضى أثناء الحمل بالمرضى٢٧,٧ سنة مع مجال يتراوح من١٩ الى ٤٠ سنة.



٥- توزع المرضى حسب نمط الولادة:

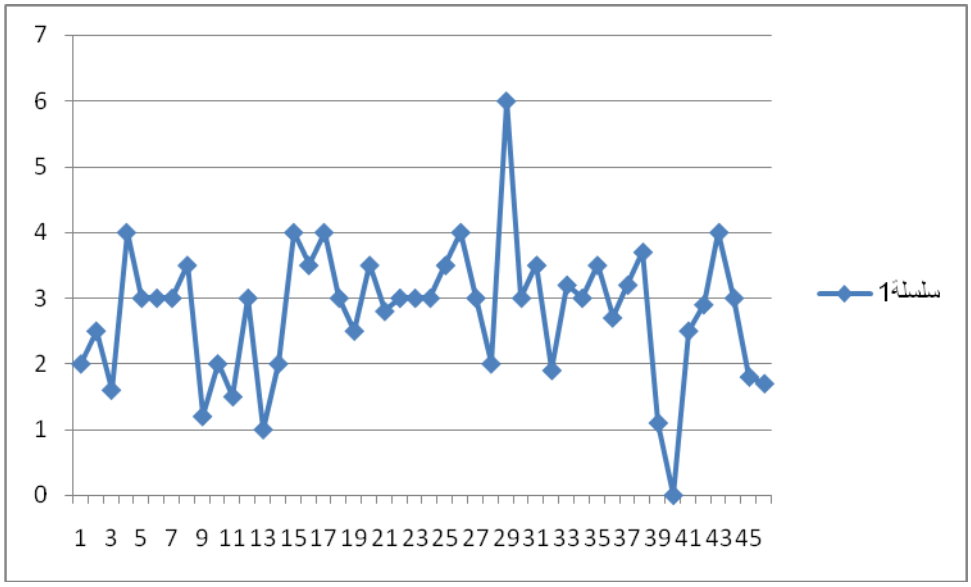
النمط	عدد الحالات	النسبة المئوية
ولادة مهبلية طبيعية	٢٥	%٥٤
ولادة قيصرية	٢١	%٤٦

٦- توزع المرضى حسب قصة ما حول الولادة الايجابية:

	عدد الحالات	النسبة المئوية
خداجة	١٠	%٢٢
نقص اكسجة حول الولادة	٩	%٢٠

٧- توزع المرضى حسب الوزن وقت الولادة:

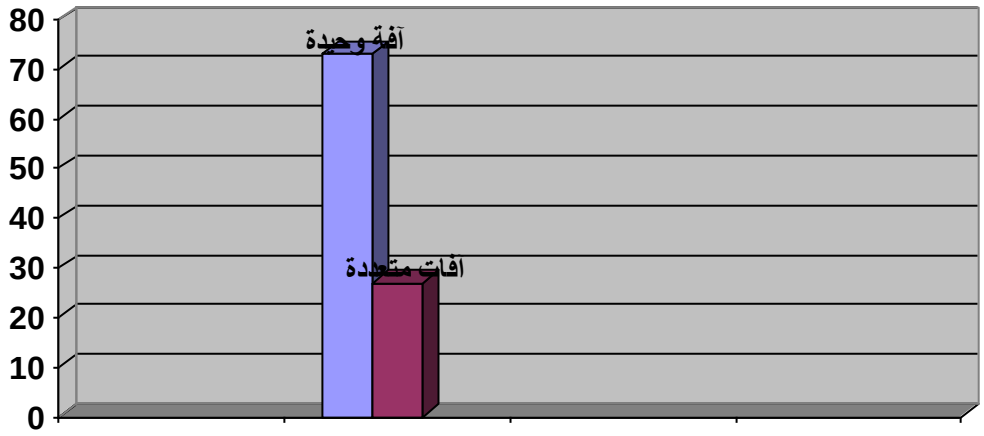
كان متوسط أوزان المرضى وقت الولادة ٢,٩ كغ مع مجال يتراوح بين (١,١-٤) كغ



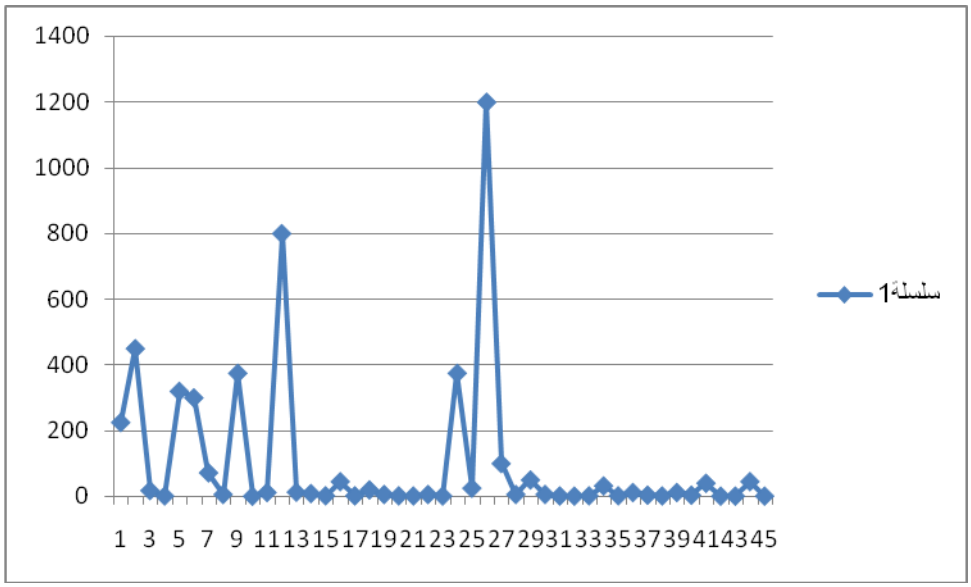
٨- توزع الآفات حسب العدد:

عدد الوعاؤومات الدموية	عدد الحالات	النسبة المئوية
وعاؤومات وحيدة	٤٤	%٧٣
وعاؤومات متعددة	١٦	%٢٧
العدد الكلي	٦٠	%١٠٠

توزع الآفات حسب العدد

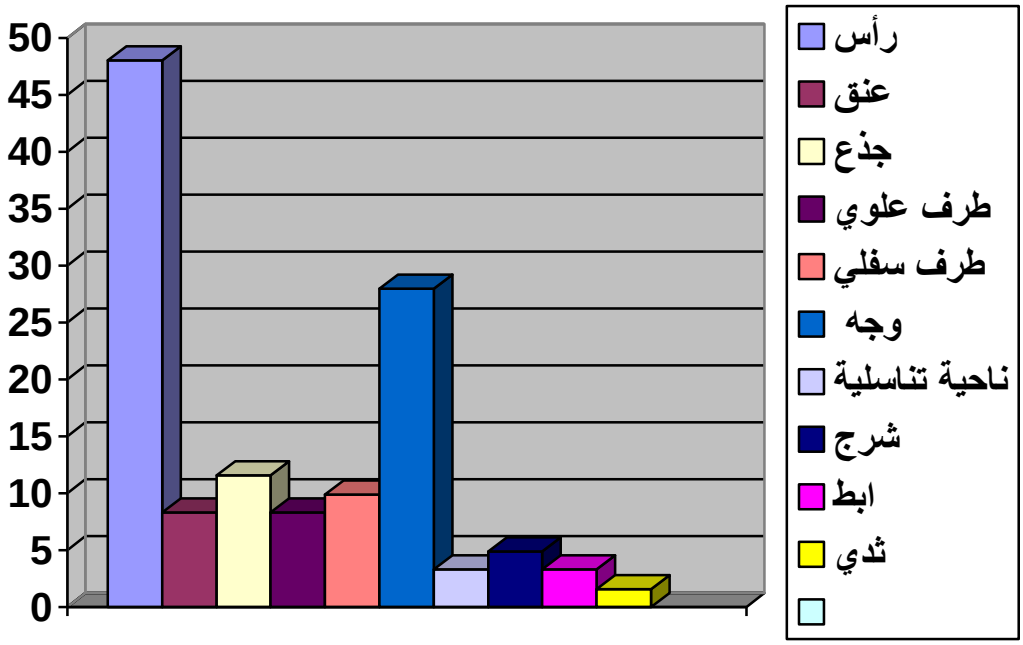


٩- توزع الآفات حسب الحجم:



١٠- توزع الآفات حسب الموقع التشريحي:

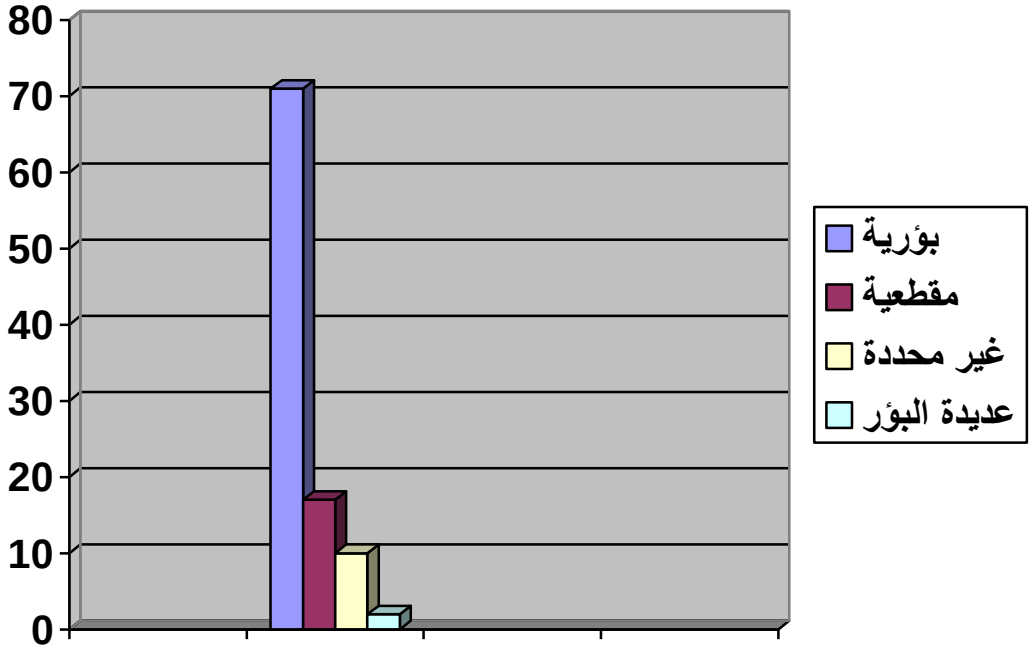
الموقع التشريحي	عدد الحالات	النسبة المئوية
رأس	٢٩	%٤٨
عنق	٥	%٨,٣
جذع	٧	%١١,٦
ط ع	٥	%٨,٣
ط س	٦	%٩,٩
وجه	١٧	%٢٨,٨
العين وما حولها	٨	%١٣,٢
الأذن	٤	%٦,٦
الناحية التناسلية	٢	%٣,٣
الشرج	٣	%٤,٩
الابط	٢	% ٣,٣
شفاه	٢	%٣,٣
أنف	٢	%٣,٣
ثدي	١	%١,٦



١١- توزع الآفات حسب تحت النوع الشكلي:

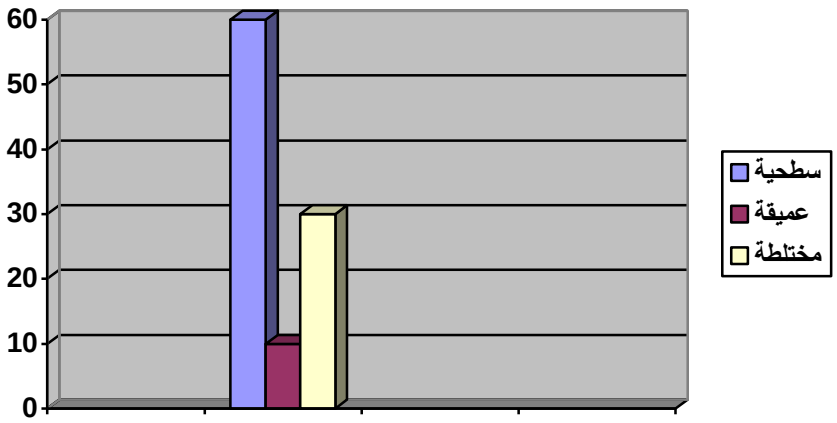
تحت النوع الشكلي	عدد الحالات	النسبة المئوية
بؤرية	٤٣	%٧١,٣
مقطعية	١٠	%١٦,٦
غير محددة	٦	%٩,٩
عديدة البؤر	١	%١,٦
العدد الكلي	٦٠	%١٠٠

توزع الآفات حسب تحت النمط الشكلي



١٢- توزع الآفات حسب عمق الاصابة:

النوع	عدد الحالات	النسبة المئوية
سطحية	٣٦	%٦٠
عميقة	٦	%١٠
مختلطة	١٨	%٣٠
العدد الكلي	٦٠	%١٠٠



١٣- توزع المرضى حسب الاختلاطات:

			عدد الحالات			النسبة المئوية		
الاختلاط قبل الادراج في الدراسة			**١٠**			**١٧%**		
تقرح	تأثر الرؤية		٧	٣		%١٢	%٥	
الاختلاط خلال الدراسة			**١٤**			**%٢٣**		
تقرح	تأثر الرؤية	انسداد قناة السمع	٧	٥	٢	%١٢	%٨	%٥

١٤- توزع المرضى حسب الحاجة للمعالجة:

العلاج			عدد الحالات		النسبة المئوية	
قبل الدراسة			**١٣**		**%٢٨**	
موضعي	ستيروئيد جهازي		٦	٧	%١٣	%١٥
خلال فترة الدراسة			**١٤**		**% ٣٢**	
PDL	ستيروئيد جهازي	بروبرانولول جهازي	موضعي	٥	٣	٣	٣	١١%	٧٪	٧٪	٧٪

١٥-الاضطرابات المرافقة للوعاؤومات الدموية الطفلية في الدراسة :

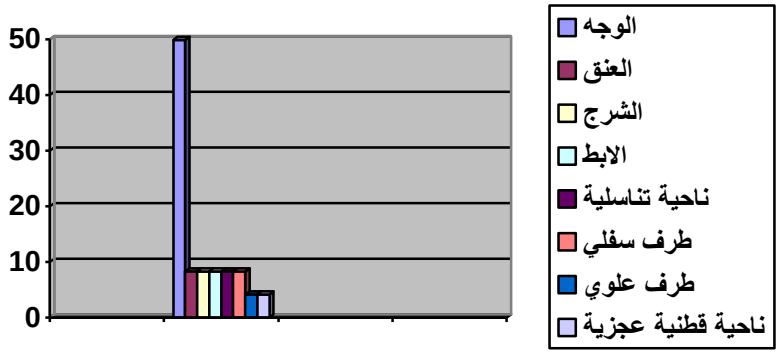
الاضطراب المرافق	عدد الحالات	النسبة المئوية
PHACESمتلازمة	٢	%٤,٣
شوك مشقوق	١	%٢,١٧

١٦- توزع الآفات المختلطة والمعالجة و المترافقة مع اضطرابات أخرى حسب الموقع التشريحي، تحت النوع الشكلي للآفة، حجم الآفة:

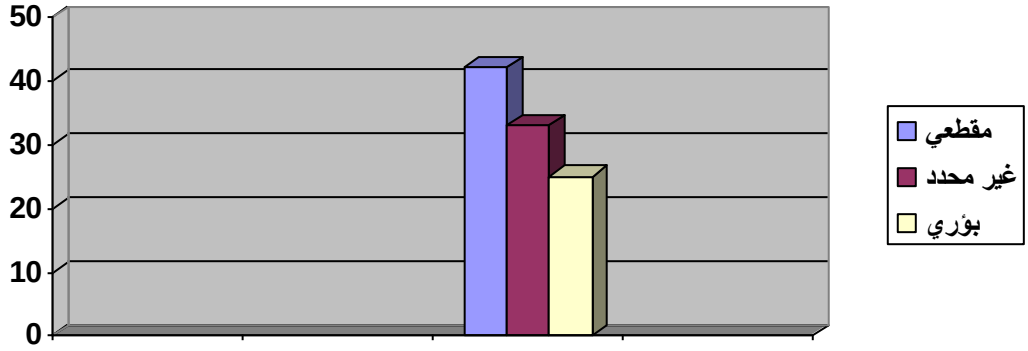
نوع الاختلاط	الموقع التشريحي	حجم الآفة سم مربع	تحت النوع الشكلي
تقرح	شرج	٢٢٥	غير محدد
تأثر رؤية	وجه	٤٥٠	مقطعي
نزف	وجه	٦	بؤري
تقرح	عنق	١٨	بؤري
تقرح	ابط	٥٠٠	غير محدد
تأثر رؤية	وجه	٦	بؤري
تقرح	ابط	٣٧٥	غير محدد
تأثررؤية	وجه	حجم كبير	مقطعي
تأثررؤية	وجه	٢٠	بؤري
تقرح	شرج	٦٠	غير محدد
شوك مشقوق	ناحية قطنية عجزية	٦٠	مقطعي
تقرح	ناحية تناسلية	٦	بؤري
تقرح	طرف علوي	٣٧٥	غير محدد
تقرح	وجه	٢٥	بؤري
تأثررؤية	وجه	حجم كبير	مقطعي
تأثررؤية	وجه	٦٠	مقطعي
تأثررؤية	وجه	حجم كبير	غير محدد
تقرح	عنق	٣٠	بؤري
تقرح	طرف سفلي	٦	بؤري
تقرح	ناحية تناسلية	١	بؤري
تأثررؤية	وجه	٧	مقطعي
تقرح	طرف سفلي	١,٥	بؤري
تأثررؤية	وجه	حجم كبير	مقطعي
انسداد قناة سمع	وجه	حجم كبير	غير محدد

توزع الافات المختلطة أو المعالجة حسب الموقع التشريحي

المصاب



توزع الآفات المختلطة أو المعالجة حسب تحت النوع الشكلي



نتائج الدراسة:

شملت العينة ٤٦ مريض، سوري الأصل، بعدد كلي للوعاؤومات الدموية الطفلية ٦٠ آفة.

٧٨% إناث ، ٢٢% ذكور

معدل إناث \ ذكور ٣,٥ \ ١

كان متوسط عمر المرضى (٥،٩) أشهر مع مجال يتراوح من ١,٥ الى١٢ شهر

فيما يخص قصة ما قبل الولادة ، الولادة ، و ما بعدها :

كان متوسط أعمار أمهات المرضى وقت الحمل(٢٧,٧)سنة مع مجال يتراوح بين ١٩ و ٤٠ سنة.

١٠,٨% من أمهات المرضى كان لديهن قصة ارتفاع توتر شرياني أثناء الحمل.

٨,٦% من أمهات المرضى عانين من قصة تهديد بالإسقاط أثناء الحمل مع تناول أدوية تثبيت حمل.

٦,٥% من أمهات المرضى كان لديهن مشاكل مشيمة (ارتكاز مشيمة معيب، تكلس مشيمة، قصور مشيمة).

٦,٥% من المرضى كانوا أطفال أنابيب.

٦,٥% من المرضى كانوا جزءا من حمل متعدد (٢ ثلاثي ، ١ ثنائي).

٥٤% من ولادات المرضى كانت طبيعية و ٤٦% من الولادات كانت قيصرية.

٢٢% من المرضى كانوا خدج (<= ٣٧ أسبوع حملي)

متوسط أوزان المرضى وقت الولادة كان (٢,٩كغ) مع مجال يتراوح من ١,١كغ حتى ٤ كغ.

١٠,٨% من المرضى كان لديه قصة عائلية إيجابية لوحمات وعائية.

أما فيما يخص وقت ظهور الآفات:

٤٣% من المرضى كان لديه آفات سلفية للوعاؤومات الدموية الطفلية وقت الولادة

٥٧% من المرضى ظهرت لديهم الآفات خلال الشهر الأول من الحياة

كانت نسبة الوعاؤومات الدموية الطفلية المفردة ٧٣% و المتعددة ٢٧%.

فيما يخص توزع الآفات حسب الموقع التشريحي :

كان الرأس أكثر المواقع إصابة بنسبة ٤٨% من الحالات، يليه الجذع ١١,٦% ، والعنق٨,٣% من الحالات.

٧١% من الآفات بؤرية ، ١٦,٦% من الحالات مقطعية، ٩,٩% من الآفات غير محددة، ١,٦% من الآفات عديد البؤر.

كان ٦٠% من الآفات سطحية ، ١٠% من الآفات كانت عميقة ، ٣٠% من الآفات كانت مختلطة.

فيما يخص الاختلاطات و الحاجة للمعالجة:

عانى ١٧% من المرضى من اختلاطات قبل الإدراج في الدراسة ، كان التقرح أكثرها شيوعا بنسبة ١٢% من الحالات، و تأثر الرؤية في ٥% من الحالات.

سجلت الاختلاطات خلال فترة الدراسة بنسبة ٢٣% من المرضى كان أكثرها شيوعا التقرح في ١٢% من الحالات ، تأثر الرؤية في ٨% من الحالات.

عولج ٢٨% من المرضى بعلاجات سابقة قبل الإدراج في الدراسة حيث تلقى ١٣% علاج موضعي (حقن ستيروئيد ضمن الآفة ، ستيروئيد موضعي، صادات حيوية موضعية) و تلقى ١٥% من المرضى علاج بستيروئيد جهازي.

أما خلال فترة الدراسة عولج ٣٢% من المرضى ١١% من الحالات ليزر صباغي نابض، ٧% من الحالات ستيروئيد جهازي، ٧% من الحالات بروبرانولول جهازي، ٧% من الحالات علاج موضعي (حقن ستيروئيد ضمن الآفة، صادات حيوية موضعية) .

فيما يخص الاضطرابات المرافقة للوعاؤومات الدموية الطفلية المذكورة في الأدب الطبي:

شخّص لدى مريضين من مرضى العينة متلازمة PHACES ، و كان لدى مريضة واحدة شوك مشقوق.

لم يسجّل لدى المرضى في فترة الدراسة أية وعاؤومات دموية حشوية أو قصور درق أو قصور قلب احتقاني .

لوحظ مرافقات نادرة للوعاؤومات الدموية في الدراسة:

إحدى مرضى الدراسة كان لديها بالإضافة إلى الوعاؤومات الدموية الطفلية فرط التملن الوحماني الخطي و الدوار Linear and whorled nevoid hypermelanosis و الذي قد يكون ترافق عرضي ؟.

كان لدى إحدى مرضى الدراسةRobin sequence والتي يختلف تصنيفها وتعرف بوجود صغر ذقن أو تراجع ذقني مع انشقاق شراع حنك بشكل Vأو U ومما يسترعي الانتباه في حالة مريضتنا أنه كان لديهاانشقاق شراع حنك شديد تطلب اصلاح الجراحي بعمليتين ،وكان سببا في حدوث مشاكل تنفسية ونقص أكسجة لدى المريضة في فترة ما بعد الولادة ويذكر الاهل تطور وعاؤومين دمويين طفليين ناحية الرأس والعنق لدى المريضة خلال الاسبوع الثاني من الحياة بعد قصة نقص الاكسجة ولربما تشكل حالة مريضتنا دعما لدور نقص الاكسجة في تطور الوعاؤومات الدموية الطفلية؟ (٢٣٦)

بالنسبة لتوزع الاختلاطات و الحاجة للمعالجة بحسب التوضع التشريحي و تحت النوع الشكلي للآفة :

كان الوجه أكثر التوضعات التشريحية للآفات التي طورت اختلاطات أو احتاجت معالجة بنسبة ٤٩,٩% من الحالات، و كانت الآفات المقطعية أكثر الآفات التي طورت اختلاطا أو احتاجت معالجة أو ترافقت مع اضطرابات مرافقة بنسبة ٤٢%، مقارنة بالآفات البؤرية ٢٥% ، و الآفات غير المحددة بنسبة ٣٣%.

المقارنة مع الدراسات العالمية:

الدراسة الأولى: (٢٣٧)

دراسة باكستانية أجريت في قسم جلدية الأطفال في Institute of child health في لاهور خلال فترة سنتين من كانون الثاني ٢٠٠٣ و حتى كانون الأول ٢٠٠٥، من قبل Farhana Muzaffar و هي أيضا دراسة مقطعية عرضية شملت ٢٥٢ طفل تظاهروا بوعاؤومات دموية طفلية جلدية، و قد سجلت أيضا الخصائص الديموغرافية، والشكل السريري، و المواقع التشريحية المصابة والاختلاطات.

ويمكن اجراء المقارنة التالية مع دراستنا:

شملت الدراسة الباكستانية ٣١٥ آفة عند ٢٥٢ طفل ، بينما في دراستنا ٦٠ آفة عند ٤٦ طفل

متوسط أعمار الأطفال ضمن الدراسة ٦,٨ أشهر أما في دراستنا كان متوسط أعمار المرضى ٥,٩أشهر

توزع المرضى حسب الجنس في الدراسة كان ٧٣% إناث و ٢٧% ذكور بمعدل إناث\ ذكور ٢,٧ ١١

أما في دراستنا ٧٨% إناث ، ٢٢% ذكور بمعدل إناث \ ذكور ٣,٥ ١١ .

قصة الخداجة في الدراسة الباكستانية (٣٧ أسبوع أو أبكر) في ١٤,٧% من الحالات أما في دراستنا فقد كانت نسبة الخداجة ٢٢% .

لم يسجل في هذه الدراسة أية مشاكل والدية أثناء الحمل ، أما في دراستنا فقد سجلت المشاكل الوالدية التالية أثناء الحمل:

١٠,٨% من أمهات المرضى كان لديهن قصة ارتفاع توتر شرياني أثناء الحمل.

٨,٦% من أمهات المرضى عانين من قصة تهديد بالإسقاط أثناء الحمل مع تناول أدوية تثبيت حمل.

٦,٥% من أمهات المرضى كان لديهن مشاكل مشيمة (ارتكاز مشيمة معيب، تكلس مشيمة، قصور مشيمة).

٦,٥% من المرضى كانوا أطفال أنابيب.

٦,٥% من المرضى كانوا جزءا من حمل متعدد (٢ ثلاثي ، ١ ثنائي).

في الدراسة الباكستانية لم تتوفر معلومات حول وزن الولادة ، أما في دراستنا كان متوسط أوزان المرضى وقت الولادة ٢,٩ كغ مع مجال يتراوح من ١,١ كغ الى٤كغ

في الدراسة الباكستانية ٧٣%من المرضى كانت الآفات لديهم منذ الولادة، و ٩٧% من المرضى طوروا آفات خلال الشهر الأول من العمر ،أما في دراستنا ٤٣% من المرضى كان لديه آفات سلفية للوعاؤومات الدموية الطفلية وقت الولادة،٥٧% من المرضى ظهرت لديهم الآفات خلال الشهر الأول من الحياة. قد يفسر هذا الاختلاف في النتائج بالفرق في حجم العينة من حيث عدد المرضى و عدد الآفات المدروسة.

في الدراسة الباكستانية كانت نسبة القصة العائلية الإيجابية لوحمات وعائية ٣,٦% من المرضى ، أما في دراستنا قد كانت نسبتها ١٠,٨%.

في الدراسة الباكستانية كانت أكثر المواقع إصابة هي : الرأس بنسبة ٤٠,٨% و العنق ١٨,٤% أما في دراستنا كان الرأس أكثر المواقع إصابة بنسبة ٤٨% من الحالات، يليه الجذع ١١,٦% ، و العنق٨,٣% من الحالات.

في الدراسة الباكستانية صنفت الآفات إلى موضعة بنسبة ٨٣,٢% ، مقطعية ١٥,٦% ،عديد البؤر ١,٢% ،أما في دراستنا فقد كانت النسب٧١% بؤرية ، ١٦,٦% مقطعية، ٩,٩% غير محددة،١,٦% عديد البؤر.علما أن كلا الدراستين اعتمدتا في تصنيف الآفات إلى موضعة، و مقطعية، و عديدة البؤر، و غير محددة كما هو موصوف من قبل Chiller et al و لكن يلاحظ عدم وجود أي آفات غير محددة في الدراسة الباكستانية ، و يذكر أن تصنيف هذه الآفات من الأمور الخلافية.

في الدراسة الباكستانية كانت نسبة الذين عانوا من اختلاطات أثناء فترة الدراسة ٣٤,٥% أما في دراستنا فقد كانت نسبة الاختلاطات ٢٣% ، هذا الاختلاف يمكن أن يفسر بكبر حجم العينة في الدراسة الباكستانية و طول فترة الدراسة مقارنة بدراستنا.

في الدراسة الباكستانية كانت نسبة المرضى الذين تلقوا معالجة ٨٣,٧% من المرضى متضمنة ٤٥% معالجة موضعية بالصادات ، صادات جهازية ٣٤,٦% من الحالات، ستيروئيدات موضعية ٢,٤% ، و طب بديل في ١٤,٧% من الحالات ، أما في دراستنا عولج ٣٢% من المرضى ١١% من الحالات ليزر صباغي نابض، ٧% من الحالات ستيروئيد جهازي، ٧% من الحالات بروبرانولول جهازي، ٧% من الحالات علاج موضعي (حقن ستيروئيد ضمن الآفة، صادات حيوية موضعية) . يلاحظ اختلاف كبير في نسبة المرضى الذين تلقوا المعالجة إضافة إلى اختلاف سبل المعالجة الأمر الذي قد يعود إلى اختلاف الممارسات الطبية و المفاهيم العلاجية السائدة في مكان إجراء الدراستين . (علما أن دراستنا ليست علاجية)

في الدراسة الباكستانية لوحظ أن الوعاؤومات الدموية المقطعية ترافقت بمعدل أعلى لتطوير الاختلاطات والحاجة للمعالجة و هذا يتوافق مع دراستنا.
لم يسجل في الدراسة الباكستانية أية اختلاطات جهازية أو اضطرابات مرافقة للوعاؤومات الدموية الطفلية خلال فترة الدراسة ، أما في دراستنا شخّص لدى مريضين من مرضى العينة متلازمة PHACES ، و كان لدى مريضة واحدة شوك مشقوق.

الدراسة الثانية: (٢٣٨)

دراسة راجعة على ٣٢٧ مريض مصابين بوعاؤوم دموي طفلي مشاهدين في الفترة الممتدة من ١٩٩٧ و حتى ٢٠٠٠ في جامعتي كاليفورنيا و سان فرانسيسكو، مجراة من قبل Chiller et al
سجلت هذه الدراسة معلومات ديموغرافية وحملية للمرضى، حجم الآفات، والموقع التشريحي للآفات، بالإضافة إلى تحت النوع الشكلي لها.
ويمكن اجراء المقارنة التالية مع دراستنا:
شملت هذه الدراسة ٣٢٧ مريض ، أما في دراستنا٤٦ مريض
٧٩% إناث و ٢١% ذكور، أما في دراستنا ٧٨% اناث و ٢٢% ذكور
نسبة الخداجة ٣٠%. أما في دراستنا كانت النسبة ٢٢%
٣٦% من المرضى كان لديهم آفات عند الولادة بشكل آفات سلفية للوعاؤومات الدموية الطفلية. أما في دراستنا كانت النسبة ٤٣%
٤٠% طوروا آفات خلال الشهر الأول للحياة. أما في دراستنا كانت النسبة٥٧%.
متوسط عمر مرضى الدراسة ١١,٨ شهر ، أما متوسط أعمار مرضى دراستنا كان ٥,٩ أشهر
متوسط وزن الولادة كان ٢,٧ كغ بمجال (٠,٩– ٤,٥ كغ) .أما في دراستنا كان المتوسط ٢,٩ كغ بمجال من ١,١الى ٤كغ
٣٦ مريض من أصل ٣٢٧ كانواجزء من حمل متعدد بنسبة تعادل ١١% .أما في دراستنا كانت النسبة٦,٥%

١٠% من المرضى كان لديهم قصة عائلية إيجابية لوحمات وعائية . أما في دراستنا كانت النسبة١٠,٨%

الموقع التشريحي الأكثر إصابة كان الرأس.وهو ما يتوافق مع دراستنا

كانت نسبة الاختلاطات ٤٠% حيث لوحظ التقرح في ٢١% من الحالات .أما في دراستنا كانت نسبة الاختلاطات خلال فترة الدراسة ٢٣% من الحالات ولوحظ التقرح في ١٢% من الحالات.

كانت هناك حاجة للمعالجة لدى ١٤٠ مريض بنسبة ٤٢% ، مع كون ١٨% من المرضى تلقوا معالجة جهازية.أما في دراستنا كانت الحاجة للمعالجة خلال فترة الدراسة ٣٢% من المرضى و كانت نسبة العلاج الجهازي في دراستنا ١٤%.

٧% كان لديهم اضطرابات مرافقة.أما في دراستنا كانت النسبة ٦,٤%

١١ مريض كان لديهم متلازمة PHACES ، و٢ كان لديهم اضطرابات بولية، و٧ إصابة نخاع شوكي مرافقة. أما في دراستنا مريضين متلازمةPHACES وحالة شوك مشقوق واحدة.

لم تسجل إصابة حشوية عند مرضى الدراسة وهو ما يتوافق مع دراستنا

٧٢% من الآفات كانت موضعة ، و ١٨% كانت مقطعية، ٨% غير محددة، و٣% عديدة البؤر.أما في دراستنا سجلت النسب التالية: ٧١% موضعة و١٦,٦% مقطعية و٩,٩% من الآفات غير محددة و ١,٦% من الآفات عديدة البؤر.

لوحظ في هذه الدراسة أن الآفات المقطعية تحتاج إلى متابعة أكبر كما كانت ذات حجم أكبر من بقية الآفات، تترافق أكثر مع الاختلاطات والاضطرابات المرافقة والحاجة للمعالجة. وهو ما يتوافق مع نتائج دراستنا.

ويمكن تفسير النقاط الخلافية بين نتائج هذه الدراسة ودراستنا بطول فترة وكبر حجم عينة هذه الدراسة مقارنة بدراستنا.

الدراسة الثالثة: (٢٣٩)

دراسة حشدية مستقبلية مجراة في ٧ مراكز جلدية أطفال في الولايات المتحدة الأمريكية بين عامي ٢٠٠٢ و ٢٠٠٣ شملت ١٠٥٨ طفل مصابين بالوعاؤومات الدموية الطفلية، حيث جمعت معلومات وبائية ديموغرافية ، خصائص سريرية ، الاختلاطات و أنواع المعالجة.

ويمكن اجراء المقارنة التالية مع دراستنا:

١٩١٥وعاؤوم دموي طفلي عند ١٠٥٨ مريض. أما في دراستنا ٦٠ آفة عند٤٦ مريض.

٦٨,٨% من المرضى كان لديهم آفة وحيدة ،أما في دراستنا كانت النسبة٧٣%

٩٧% من المرضى كان لديهم آفات متعددة ،أما في دراستنا كانت النسبة٢٧%

التوضع التشريحي الأكثر إصابة في الدراسة كان الرأس بنسبة ٤١%. اما في دراستنا كانت النسبة٤٨%

صنفت الوعاؤومات إلى بؤرية ٦٦,٨% من الحالات ، مقطعية بنسبة ١٣,١% ، غير محددة بنسبة ١٦,٥% ، عديدة البؤر بنسبة ٣,٦% . أما في دراستنا كانت النسب:٧١% بؤرية،١٦,٦%مقطعية ،٩,٩% غير محددة، ١,٦% عديدة البؤر.

سجلت الاختلاطات قبل الدراسة بنسبة ٢٨,٣% اما في دراستنا كانت النسبة١٧%.

سجّلت اختلاطات خلال فترة الدراسة ٢٤,١%.أما في دراستنا كانت النسبة٢٣%

كان التقرح هو الاختلاط الأكثر شيوعا و لوحظ بنسبة ١٦% من المرضى، يليه تأثر الرؤية بنسبة ٥,٦% من المرضى. اما في دراستنا كانت النسب: التقرح١٢%، تأثر الرؤية في ٨% من الحالات .

سجلت بعض أشكال المعالجة في ٢٥% من المرضى قبل الدراسة، و ٣٨% من المرضى تلقوا معالجة خلال فترة الدراسة.

أما في دراستنا سجلت بعض أشكال المعالجة في ٢٨% من المرضى قبل الدراسة، و ٣٢% من المرضى تلقوا معالجة خلال فترة الدراسة

كما كانت الوعاؤومات المقطعية أكثر قابلية لتلقي العلاج و تطوير الاختلاطات مقارنة بالوعاؤومات الموضعية، و كانت الوعاؤومات الدموية الوجهية أكثر قابلية لتطوير الاختلاطات والحاجة للمعالجة و الترافق مع الاضطرابات المرافقة.وهو ما

يتوافق مع دراستنا. وتجدر الاشارة الى كبر حجم عينة هذه الدراسة ١٠٥٨ طفل المجراة في ٧ مراكز جلدية اطفال مقارنة بدراستنا مما يحد من القيمة الاحصائية لدراستنا مقارنة بهذه الدراسة.

حدود الدراسة:

- صغر حجم العينة حيث شملت الدراسة ٤٦ مريض و ٦٠ آفة الأمر الذي يحد من قيمتها الإحصائية. علما أن الكثير من النسب كانت متوافقة مع الدراسات العالمية.
- الاعتماد على رواية الأهل فيما يخص قصة ما حول الولادة لعدم وجود بيانات طبية موثقة.
- تصميم الدراسة كدراسة مقطعية عرضية لجمع البيانات الديموغرافية و الوبائية لكنه لا يتناسب مع متابعة تطور الاختلاطات و الاستجابة للمعالجة و هذا بدوره يجعل القيمة الإحصائية المرجوة من الدراسة محدودة في هذه الجوانب.
- قصر فترة الدراسة الممتدة لعام واحد الأمر الذي يسمح بتقصي الاختلاطات على المدى القريب دون البعيد ، حيث تتمثل الاختلاطات على المدى القريب بالتقرح والنزف واضطراب الرؤية ...الخ ، أما الاختلاطات و العقابيل على المدى البعيد مثل التندب و التشوه الشكلي ...الخ، إضافة إلى عدم إمكانية متابعة التطور الطبيعي للآفات و التراجع العفوي لها ، والنتائج طويلة الأمد للعلاجات المطبقة من قبلنا علما أن دراستنا ليست علاجية.

التوصيات :

- إجراء دراسات لاحقة بناء على الأسئلة البحثية التي تطرحها هذه الدراسة بخصوص دور كل من العوامل الوبائية المذكورة على حدى
- توثيق بيانات كافة المرضى الذين يراجعون بحالات الوعاؤوم الدموي الطفلي من أجل الحصول على قاعدة بيانات واسعة تسمح بإعطاء فكرة أكثر دقة عن انتشار المرض في المجتمع ونسبة وقوعه .

- ربط المعلومات الديموغرافية و الوبائية و السريرية في دراسة مستقبلية لوضع منهجية لتقصي الوعاؤومات التي تملك خطورة أكبر للاختلاطات من أجل محاولة الوقاية الباكرة منها
- المتابعة بدراسات طويلة الأمد من أجل توثيق النتائج و الاختلاطات على المدى البعيد .

References:

١. Mulliken, JB. Classification of vascular birthmarks. In: Mulliken JB,Young AE(eds). Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations. Philadelphia: WBSaunders, ١٩٨٨:٢٤-٣٧.

٢. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. Plast Reconstr Surg. ١٩٨٢;٦٩:٤١٢-٢٠.

٣. Enjolras ٠, Mulliken J. Vascular tumors and vascular malformations, new issues. Adv Dermatol. ١٩٩٨;١٣:٣٧٥-٤٢٣.

٤. Hand JL, Frieden IJ.Vascular birthmarks of infancy; resolving nosologic confusion. Am J Med Genet. ٢٠٠٢;١٠٨:٢٥٧-٦٤

٥. Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. In: Mulliken JB,Young AE(eds). Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations Philadelphia: WBSaunders, ١٩٨٨:٤١-٦٢.

٦. Esterly NB.Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes Probl Dermatol. ١٩٩٥;٧:٦٩-١٠٧

٧. Finn MC,Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification J Pediatr Surg. ١٩٨٣;١٨:٨٩٤-٩٠٠.

٨. Moroz B. Long-term follow-up of hemangiomas in children. In: Williams HB(ed.). Symposium on Vascular Malformations and Melanotic Lesions. St. Louis: CVMosby, ١٩٨٣:١٦٢-٧١.

٩. Enjolras ٠, Gelbert F.Superficial hemangiomas: associations and management. Pediatr Dermatol. ١٩٩٧;١٤:١٧٣-٩.

١٠. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH. Strawberry hemangioma in preterm infants. Pediatr Dermatol. ١٩٨٦;٣:٣٣١-٢.

١١. Burton BK,Schulz CJ, Angle B, Burd LI.An increased incidence of hemangiomas in infants born following chronic villus sampling (CVS).Prenat Diagn ١٩٩٥;١٥:٢٠٩-١٤.

١٢. Hemangioma Investigator Group: Haggstrom AN, Drolet BA,Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: Demographic, prenatal and perinatal characteristics . J Pediatr. ٢٠٠٧; ١٥٠:٢٩١-٤.

١٣. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management. J Am Med Assoc. ١٩٦٥;١٩٤:٥٢٣-٦.

١٤. Blei F,Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. Arch ٣٩. Bielenberg DR. Bucana CD. Sanchez R.et.١٩٩٨;١٣٤:٧١٨-٢٢

١٥. Walter, JW. ٨١ei F.Anderson JL. et al. Genetic mapping hemangiomas is directly correlated with hyperplasia Pediatrics. ١٩٨٩;٨٣:٩٧٧-٨٠. Am J Med Genet. ١٩٩٩;٨٢:٧٧-٨٣

١٦.Gonzales-Crussi F, Reyes-Mugica M. Cellular hemangiomas ('hemangiendotheliomas') in infants: light microscopic, immunochemical and ultrastructuralobservations Am J SlIrg Patho١١٩٩١; ١٥: ٧٦٩-٧٨.

١٧. Nguyen VA, Furhapter C, Romani N *et al.* Infantile hemangioma is a proliferation of beta ٤-negative endothelial cells adjacent to HLA-DR-positive cells with dendritic cell morphology *Hum Pathol* ٢٠٠٤; ٣٥: ٧٣٩-٤٤

١٨. Boye E, Yu Y, Paranya G *et al.* Clonality and altered behaviour of endothelial cells from hemangiomas. J *Clin Invest* ٢٠٠١; ١٠٧: ٧٤٥-٥٢

١٩.Walter JW, North PE, Waner M *et al.* Somatic mutation of vascular endothelial growth factor receptors in juvenile hemangioma, *Genes Chrom Cancer* ٢٠٠٢; ٣٣: ٢٩٥-٣٠٣.

٢٠. Bielenberg DR, Bucana CD, Sanchez R *et al.* Progressive growth of infantile cutaneous haemangiomas is directly correlated with hyperplasia and angiogenesis of adjacent epidermis and inversely correlated with expression of the endogenous angiogenesis inhibitor, IFN-~ . *Int* J *Onco* ١١٩٩٩; ١٤: ٤٠١-٨.

٢١. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HPW *el al* Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood . J *Clin Invest*١٩٩٤; ٩٣: ٢٣٥٧-٦٤

٢٢. Chang J, Most D, Bresnick S *et al.* Proliferative hemangiomas: analysis of cytokine gene expression and angiogenesis . *Plast Reconstr Surg* ١٩٩٩; ١٠٣: ١-٩.

٢٣. Ritter MR, Dorrell MI, Edmonds J *et al* Insulin-like growth factor ٢ and potential regulators of haemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis *Proc Nail Acad Sci USA* ٢٠٠٢; ٩٩: ٧٤٥٥-٦٠.

٢٤. Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB *et* aL Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma *Microcirculation* ١٩٩٨; ٥: ١٨٩-٩٥.

٢٥. Yu Y, Varughese L Brown LF *et al* Increased Tie٢ expression, enhanced response to angiopoetin-l, and dysregulated angiopoetin-٢ expression in hemangiomaderived endothelial cells. *Am* J *Pat/wi* ٢٠٠١; ١٥٩: ٢٢٧١-٨٠.

٢٦. Ritter MR, Reinisch J, Friedlander SF *et al* Myeloid cells in infantile hemangioma. *Am* J *Pathol* ٢٠٠٦; ١٦٨: ٦٢١-٨.

٢٧. Yu Y, Fuhr J, Boye E *et al* Mesenchymal stem cells and apidogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells* ٢٠٠٦; ٢٤: ١٦٠٥-١٢.

٢٨. North PE, Waner M, Mizeracki A *et al* GLUT١: A newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* ٢٠٠٠; ٣١: ١١- ٢٢.

٢٩. North PE, Waner M, Mizeracki A *et* aL A unique microvascular phenotype shared by juvenile haemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* ٢٠٠١; ١٣٧: ٥٥٩-٧٠.

٣٠.Barnes CM, Huang S, Kaipainen A *et al.* Evidence by molecular profiling of a placental origin of infantile hemangioma. *Proc Natl Acad* Sci *USA* ٢٠٠٥; ١٠٢: ١٩٠٩٧-١٠٢.

٣١. Pittman KM, Losken W, Kleinman ME *et aL* No evidence for maternal-fetal microchimerism in infantile haemangioma: a molecular genetic investigation. J *Invest Dermatol* ٢٠٠٦; ١٢٦: ٢٥٣٣-٨

٣٢. Regnier S, Dupin N, Ie Danff C *et al.* Endothelial cells in infantile haemangiomas originate from the child and not from the mother (a fluorescence *in situ* hybridization- based study). *Br* J *Dermatol* ٢٠٠٧; ١٥٧: ١٥٨- ٦٠.

٣٣. Dadras ٥S, North PE, Bertoncini J *et al* Infantile hemangiomas are arrested in an early developmental vascular differentiation state. *Mod Pathol* ٢٠٠٤; ١٧: ١٠٦٨-٧٩

٣٤. YuY.Flint AF.Mulliken JB.Wu JK. Bischoff J. Endothelial angiogenesis inhibitor, IFN-beta. Int J Oncol. Arch Dermatol. ١٩٨٦;١٢٢:٦٨٤-٧. :J ~progenitor cells in infantile hemangioma. Blood. ١٩٩٩;١٤:٤٠١-٨٢٠٠٤;١٠٣:١٣٧٣-٥

٣٥. Frieden IJ. Haggstrom AN, Drolet BA,et al. Infantile potential regulators of infantile hemangioma Plast Reconstr Surg. ١٩٩٧;٩٩:١٣٠١-٨. ii) hemangiomas: current knowledge. future directions. progression through large-scale expression analysis:

٣٦. Boye E.Ying Y.Paranya G, et al. Clonality and altered ٤١. Ritter MR,Dorrell MI. Edmonds J. et al.

٣٧. Walter JW, North PE,Waner M. et al. Somatic mutation large-scale expression analysis. Proc Natl Acad Sci USAof vascular endothelial growth factor receptors in ٢٠٠٢;٩٩:٧٤٥٥-٦٠.. juvenile hemangioma.

٣٨. YuY.Brown LF,Mulliken JB, Bischoff J.lncreased Tie٢ expression, enhanced response to angiopoietin-l, and ٤٣. Razon MJ, Kraling BM,Mulliken JB, Bischoff J.lncreased Dermatopathol. ١٩٩٦;١٨:٥٠٥-١٤. J Pediatr. ١٩٩٦;١٢٩:٣٤٦-٥٤. hemangioma-derived endothelial cells. Am J Pathol. infantile hemangiomas. Microcirculation. and their correlation with therapy.

٣٩. Berg IN, Walter JW. Thisanagayam U, et al. Evidence for ٤٤. Hasan Q Ruger BM,Tan ST.et al. Clusterin/apoJ AJRAm J٢٠٠١ ;١٥٩:٢٢٧١-٨٠
٤٠. Bischoff J, Mulliken JB. Discussion of Hasan Q Tan ST. nonprogressive hemangiomas: a distinct ٧٢. Geller JD.Topper SF,Hashimoto K.Diffuse neonatal Altered mitochondrial cytochrome b gene expression clinicopathologic entity unlike infantile hemangiomatosis: a new constellation of findings. Plast Recontr Arch Dermatol. ٢٠٠٢;١٣٧:١٦٠٧-٢٠. J Am Acad Dermatol. ١٩٩١;٢٤:٨١٦-١٨.
٤١. North PE,Waner M. Mizeracki A, Mihm Me. GLUT١: the presenting manifestation of hemangioma of of multiple hemangiomas, right dominant double a newly discovered immunohistochemical marker for infancy. Pediatrics. ١٩٩٧;٩٩:٢٥٦-٩. juvenile hemangiomas. Hum Pathol. ٢٠٠٠;٣١:١١-٢٢.
٤٢. North PE.Waner M, Mizeracki A, et al. A unique hemangiomas look like strawberries: uncommon
٤٣. Bree AF.Siegfried E. Sotelo-Avila C. Nahass G. Infantile distribution of facial hemangiomas. Arch Dermatol.
٤٤. Takahashi K.Mulliken JB, Kozakewich HPW.et al. infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes ٢٠٠٤;١٤٠:٥٩١-٦. Cellular markers that distinguish the phases of and their relationship to race, ethnicity and sex.
٤٥.hypothyroidism caused by type ٣ iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. N Engl J Med. . Haggstrom AN. Lammer EJ. Schneider RA,et al. Invest. ١٩٩٤;٩٣:٢٣٥٧-٦٤. ٥٠
٤٦. Chang J, Most D, Bresnick ٥, et al. Proliferative Patterns of infantile hemangiomas: new clues to ٢٠٠٠;٣٤٣:١٨٥-٩.
٤٧. Huang SA,Tu HM, Harney JW, et al. Severe hemangiomas during infancy and childhood. J Clin Arch Dermatol. ٢٠٠٢;١٣٨:١٥٦٧-٧٦. hemangiomas: analysis of cytokine gene expression hemangioma pathogenesis and embryonic facial ٧٧. Konrad D, EllisG, Perlman K.Spontaneous regression and angiogenesis. Plast Reconstr Surg. ١٩٩٩;١٠٣:١-٩. development. Pediatrics. ٢٠٠٦;١١٧:٦٩٨-٧٠٣. of severe acquired hypothyroidism associated with ٢٠٠١ ;١٥٩:٢٢٧١-٨٠
٤٨. Zhang L.Lin X.Wang W. et al. Circulating level of ٥١. Bowers RE.Graham EA,Tomlinson KM.The natural multiple liver hemangiomas. Pediatrics. vascular endothelial growth factor in differentiating history of the strawberry nevus. Arch Dermatol. ٢٠٠٣;١١٢:١٤٢٤-٦. hemangioma from vascular malformation patients. ١٩٦٠;٨٢:٦٦٧-٨٠.

٤٩. Isik FF.Rand RP.Gruss JS, et al. Monocyte Haggstrom AN, Drolet BA.et al. Multicenter J Pediatr. ١٩٩٦;١٢٨:٣٢٩-٣٥. chemoattractant protein-I mRNA expression in prospective study of ulcerated hemangiomas. ١٩٩٦;٦١:٧١-٦. ٥٢. Kim HJ

٥٠. Waner M, North PE, Scherer KA *et al.* The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Oermatol* ٢٠٠٣; ١٣٩: ٨٦٩- ٧٥.

٥١. Zide BM, Glat PM, Stile FL *et al.* Vascular lip enlargement, I: haemangiomastenets of therapy. *Plast Reconstr Surg* ١٩٩٧; ١٠٠: ١٦٦٤

٥٢.Mulliken JB, Marler JJ, Burrows PE, Kozakewich HP. Reticular infantile hemangioma of the limb can be associated with ventral-caudal anomalies, refractory ulceration, and ardiac overload. *Pediatr Dermatol*. Jul-Aug ٢٠٠٧;٢٤(٤):٣٥٦-٦٢.

٥٣.Suh KY, Frieden IJ. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series. *Arch Dermatol*. Sep ٢٠١٠;١٤٦(٩):٩٧١-٦.

٥٤.Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas, clinical characteristics and response to therapy. *JAm Acad Dermatol* ٢٠٠١; ٤٤: ٩٦٢-٧٢.

٥٥.Frieden II, Haggstrom AN, Drolet BA. Infantile hemangiomas: Current knowl· edge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangiomas. *Ped Dermatol* ٢٠٠٥; ٢٢: ٣٨٣-٤٠٦

٥٦.Shikani AH, Marsh BR, Jones MM *e/ al.* Infantile subglottic hemangiomas: an update Ann ٠١٠١ Rhillol LarYlIgo/ ١٩٨٦; ٩٥: ٣٣٦-٤٧

٥٧. Riding K Subglottic hemangioma: a practical approach. *J Ololaryngol* ١٩٩٢; ٢٢: ٤١٩- ٢١.

٥٨. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic haem angiomas of the airway in association with cutaneous haemangiomas in a 'beard' distribution

٥٩.Girard C, Bigorre M, Guillot B *et al.* PELVIS syndrome. *Arch Derma/ol* ٢٠٠٦; ١٤٢: ٨٨٤-٨.

٦٠. Stockman A, Boralevi F, Taieb A *et al.* SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* ٢٠٠٧; ٢١٤: ٤٠--٥.

٦١.Frieden II, Reese V, Cohen O. PHACE syndrome: the association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities *Arch Oermatol ١٩٩٦;* ١٣٢: ٣٠٧-١١.

٦٢. Metry OW, Oowd CF, Barkovich AJ *et al.The* many faces of PHACE syndrome *J Pediatr* ٢٠٠١; ١٣٩: ١١٧-٢٣.
٦٣. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A *et al.* Hepatic haemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. J *Pediatr Surg* ٢٠٠٧; ٤٢: ٦٢-٨.
٦٤. Huang SA, Tu HM, Harney JW *et al.* Severe hypothyroidism caused by type ٣ iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. N *Engl J Med* ٢٠٠٠; ٣٤٣: ١٨٥- ٩.
٦٥. Guven A, Aygun C, [nce H *et al* Severe hypothyroidism caused by hepatic haemangioendothelioma in an infant of a diabetic mother *Harm Res* ٢٠٠٥; ٦٣: ٨٦-٩.
٦٦. Ho J, Kendrick V, Dewey D *et al.* New insight into the pathophysiology of severe hypothyroidism in an infant with multiple hepatic hemangiomas, *Pediatr Endoerinol Meta/?* ٢٠٠٥; ١٨: ٥١١-٤
٦٧.Reiger IS, Ramji FG Pediatric hepatic haemangioma. *Radiographies* ٢٠٠٤; ٢٤: ١٧١٩- ٢٤.
٦٨.Powers C, Ros P, Stoupis C *et al* Primary liver neoplasms: MR imaging with pathologic correlation *Radiographies* ١٩٩٤; ١٤: ٤٥٩-٨٢.
٦٩. Stanley P, Geer GD, Miller GH *et al.* Infantile hepatic haemangiomas. Clinical features, radiologic investigations, and treatment of ٢٠ patients *Cancer* ١٩٨٩; ٦٤: ٩٣٦-٩.
٧٠. Boon LM, Burrows PE, Paltiel HJ *el al* Hepatic vascular anomalies in infancy: a twenty-seven-year experience' *Pediatr* ١٩٩٦; ١٢٩: ٣٤٦-٥٤
٧١. Kassarjian A, Zurakowski D, Dubois J *et al* Infantile hepatic haemangiomas: clinical and imaging findings and their correIa tion with therapy. *Am , Romtgenol* ٢٠٠٤; ١٨٢: ٧٨٥- ٩٥.
٧٢. Daller JA, Bueno I, Gutierrez J *el al* Hepatic hemangioendothelioma: clinical experience and management strategy. *, Pediatr Surg* ١٩٩٩; ٣٤: ٩٨-١٠٦.
٧٣.Berman B, Lim HW-P. Concurrent cutaneous and hepatic hemangiomata in infancy: report of a case and a review of the literature, *Dermalol Surg* ١٩٧٨; ٤: ٨٦٩-٧٣
٧٤. Stern JK, Wolf JE, Jarratt M. Benign neonatal hemangiomatosis. *J Am Acad* Dermatol١٩٨١; ٤: ٤٤٢-٥
٧٥.Stenninger E, Schollin J. Diffuse neonatal haemangiomatosis in a newborn child *Acta Paediatr* ١٩٩٣; ٨٢: ١٠٢-٤
٧٦.Enjolras ٠, Garzon MC Vascular stains, malformations and tumours. In: Eichenfeld LF, Frieden II, Esterly NB, eds. *Textbook of Neonatal Dermatology.* Philadelphia: WB Saunders; ٢٠٠١: ٣٣٦-٥٢.
٧٧. Golitz LE, Rudikoff J, O'Meara OP. Diffuse neonatal hemangiomatosis *Pediatr Dermatol* ١٩٨٦; ٣: ١٤٥- ٥٢.

٧٨. Leung AKC, Rafaat M Benign neonatal hemangiomatosis. *Pediatr Derma/ol ٢٠٠٣;*

٧٩. Berman B, Lim HW-P. Concurrent cutaneous and hepatic hemangiomata in infancy: report of a case and a review of the literature *J Dermatol Surg* ١٩٧٨; ٤: ٨٦٩-٧٣.

٨٠. Lopriore E, Markhorst DG. Diffuse neonatal haemangiomatosis: new views on diagnostic criteria and prognosis. *Acta Paediatr* ١٩٩٩; ٨٨: ٩٣-٧. .

٨١. Esterly NB, Margileth AM, Kahn G *et al.* Management of disseminated erup!١ve hemangiomata in infants. *Pediatr Dermatol* ١٩٨٤; ١: ٣١٢-٧,٧٩.

٨٢. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* ٢٠٠٠; ٣٧: ٥١٩-٨٤

٨٣.Stratte EG, Tope WD, Johnson CL *et nl.* Multimodal management of diffuse neonatal hemangiomatosis. *f Alii Acnd Dermato/١٩٩٦;* ٣٤: ٣٣٧-٤٢. progression. Blood. ٢٠٠٠;٩٦:٣٤-٤٠. children. N Engl J Med

٨٤. Salcedo R. Ponce ML,Young HA, et al. Human hemangiomas: clinical characteristics and response to ٢٠٠٣;٦:٤٩٥-٥١٠.

٨٥.endothelial cells express CCR٢ and respond to MCP-l: therapy. J Am Acad Dermatol. ٢٠٠١;٤٤:٩٦٢-

٨٦.direct role of MCP-l in angiogenesis and tumor ٥٣. Drolet BA.Esterly NB,Frieden IJ. Hemangiomas in congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular . ١٩٩٩;٣٤١:١٧٣-٨١. anomaly. Plast Reconstr Surg. ٢٠٠١;١٠٧:١٦٤٧-٥٤.

٨٧.Tan ST,Velickovic M. Ruger BM.Davis BF.Cellular and intracranial malformations associated with external phenomenon) is associated with kaposiform extracellular markers of hemangioma. Plast Reconstr capillary hemangiomas. Neuroradiology. ١٩٧٨;١٦:٨٢-٤. hemangioenodothelioma and not with common Surg.٢٠٠٠;١٠٦:٥٢٩-٣٨..

٨٨. North PE,Waner M. Mizeracki A, Mihm Me. GLUT١: the presenting manifestation of hemangioma of of multiple hemangiomas, right dominant double a newly discovered immunohistochemical marker for infancy. Pediatrics. ١٩٩٧;٩٩:٢٥٦-٩.

٨٩. Berenguer B, Mulliken JB. Enjolras O. et al hemangiomas and vascular malformations. J Surg Res. Pediatr. ٢٠٠٧; in press. ٢٠٠٧. ١٩٩٦;٦١:٧١-٦. ٥٢. Kim HJ٩٠٩٠.infantile hemangioma. hemangiomatosis: a new constellation of findings. during the regression of hemangioma. Plast Recontr Arch Dermatol. ٢٠٠٢;١٣٧:١٦٠٧-

٩١. Berenguer B, Mulliken JB. Enjolras O. et al. hemangiomas and vascular malformations . J Surg Res. Pediatr. ٢٠٠٧; in press. ٢٠٠٧

٩٢.Frieden IJ, Eichenfield LF,Esterly NB,Geronemus R, in the receptor tyrosine kinase TIE٢. Cell. association with cutaneous hemangiomas in a 'beard' Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of ١٩٩٦;٨٧:١١٨١-٩٠. distribution. J Pediatr. ١٩٩٧;١٣١ :٦٤٣-٦. infancy. J Am Acad Dermatol. ١٩٩٧;٣٧:٦٣١-٧.

٩٣.Frieden IJ. Which hemangiomas to treat and how?

٩٤. Margileth AM, Museles M. Cutaneous hemangiomas in children: diagnosis and conservative management. *JAMA* ١٩٦٥; ١٩٤: ٥٢٣- ٦.

٩٥. Simpson JR Natural history of cavernous haemangiomata. *Lancet* ١٩٥٩; ٢: ١٠٥٧-٩.

٩٦. Esterly NB Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curl' Probl Oennatol ١٩٩٥;* ٧: ٦٥-lOS.

٩٧. Enroljas ٠, Mulliken JB . The current management of vascular birthmarks. *Pediatrics* ١٩٩٣; ١٠: ٣١١-٣.

٩٨. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parental coping and adaptation. *Pediatrics* ١٩٩٥; ١٠١: ٤٤٦-٥٢.

٩٩. Kim HI, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *JAm Acad Dermatol* ٢٠٠١; ٤٤: ٩٦٢-٧٢.

١٠٠. Morelli JG, Tan OT, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas with the pulsed tunable dye laser. *Am J Dis Child* ١٩٩١; ١٤٥: ١٠٦٢-٤.

١٠١. David LR. Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse and failure to thrive after steroid injections for pulsed dye laser: prospective analysis. J Pediatr. dye laser therapy for the treatment of ulcerated periocular hemangioma. Ophthalmology. ١٩٩٢;١٢٠:٥٥٥-٦٠.

١٠٢. Achauer BM, Vander Kam VM. Ulcerated anogenital juvenile hemangioma. Ophthamol Surg. vascular tumor of infancy with vincristine. J Pediatr C ١٩٩١;٨٧:٨٦١-٦.

١٠٣. Kim HJ. Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated histopathologic features. Pediatr Dev Pathol. ٢٠٠٣;٦:٤٩٥-٥١٠.

١٠٤. Sugarman JL, Mauro TM, Frieden IJ. Treatment of an capillary hemangioma. J Pediatr Opthalmol childhood hemangioma with the flash lamp-pumped pulsed dye laser. Arch Dermatol. ٢٠٠٢; ١١٥

١٠٥. Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, et al. Response of clobetasol propionate. Ophthalmology. pumped pulsed dye laser to prevent progression to ulcerated perineal hemangiomas of infancy to ١٩٩٥;١٠٢:٢٠١٢-. Arch Dermatol. ٢٠٠٤;

١٠٦.Sugarman JL, Mauro TM, Frieden IJ. Treatment of an ulcerated hemangioma with recombinant platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol* ٢٠٠٢; ١٣٨: ٣١٤-٦.
١٠٧. Metz *BI,* Rubinstein MC, Levy ML *et al* Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becalpermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor *Arch Dermatol* ٢٠٠٤; ١٤٠: ٨٦٧-٧٠
١٠٨.Oranje AP, de Waard-van der Spek FB, Devillers ACA *et al.* Treatment and pain relief of ulcerative hemangiomas with a polyurethane film . *Dermatology* ٢٠٠٠; ٢٠٠: ٣١-٤.
١٠٩. Kim HJ. Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated histopathologic features. Pediatr Dev Pathol. J Am Acad Dermatol. ٢٠٠١;٤٤:٩٦٢-٧٢
١١٠.Fost NC, Esterly NB Successful treatment of juvenile hemangiomas with prednisone *J Pediatr* ١٩٦٨; ٧٢: ٣٥١-٧.
١١١. Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following. Plast Reconstr capillary hemangiomas
١١٢. Tan ST,Velickovic M. Ruger BM.Davis BF.Cellular and intracranial malformations associated with external phenomenon) is associated with kaposiform extracellular markers of hemangioma. Neuroradiology. ١٩٧٨;١٦:٨٢-٤.
١١٣. Marler JJ, Fishman SJ. Kilroy SM. et al. Increased levels association of posterior fossa brain malformations, ١٩٩٧;١٠٠:١٣٧٧-٨٦.
١١٤. Vikkula M, Boon LM.Carraway KL,et al. Vascular ٦١. Orlow SJ, Isakoff MS. Blei F.Increased risk of (RICH).Pediatr Dermatol. ٢٠٠٢;١٩:٥-١١.
١١٥. Drolet BA.Esterly NB,Frieden IJ. Hemangiomas in congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular progression. Blood. ٢٠٠٠;٩٦:٣٤-٤٠. children. N Engl J Med. ١٩٩٩;٣٤١:١٧٣-٨١.
١١٦.Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of ١١٩. Hazen PG, Carney JF, Engstrom CW, et alinfants with high doses of prednisone. J
١١٧. Boon, LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications ٢٠٠٥;٢٢:٢٥٤-٦. ١٣٧. Cremer H. Cryosurgery for hemangiomas. Pediatr of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. Plast Reconstr Surg. ١٩٩٩;١٠٤:١٦١٦-٢٣
١١٨. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Recanstr Surg* ١٩٩٩; ١٠٤:
١١٩. Aviles R, Boyce TG,Thompson DM. Pneumocystis ١٢٢. Tamayo L, Ortiz D, Orozco-Covarrubias L, et al. of treatment with vincristine. J Pediatr Hematol Oncol. carinii pneumonia in a ٣-month-old infant receiving Therapeutic efficacy of interferon alfa-٢b in infants ٢٠٠٢;٢٤:٤٥٩-٦٢. Erratum in: J Pediatr Hematol Oncol.

hemangiomas. Mayo Clin Proc. ٢٠٠٤;٧٩:٢٤٣-٥. Dermatol. ١٩٩٧;١٣٣:١٥٦٧-٧١.
١٢٠. George ME, Sharma V, Jacobson J, et al. Adverse infancy. N Engl J Med. ١٩٩٢;٣٢٦:١٤٥٦-٦٣. hemangiomas of early childhood with a method of effects of systemic glucocorticosteroid therapy
١٢١. Chang E, Boyd A, Nelson CC, et al. Successful cryosurgery. J Am Acad Dermatol. ٢٠٠٠;٤٢:٨٠٩-١٣. infants with hemangiomas. Arch Dermatol. American Academy of Pediatrics, ٢٠٠٣:٧٥. evaluation. J Pediatr. ١٩٩٩;١٣٥:٧٨٢-٥.
١٢٢. Halliday HL. The effect of postnatal steroids on growth ١٢٤. Barlow C. Priebe C, Mulliken JB, et al. Spastic exacerbated by platelet transfusion. J R Soc Med. and development. J Perinat Med. ٢٠٠١ ;٢٩:٢٨١-٥.
١٢٣. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of ١٥٥ cases. *J Pediatr SlIrg* ٢٠٠٠; ٣٥: ٤٢٠-٣
١٢٤. Kim HJ. C J Am Acad Dermatol. ٢٠٠١;٤٤:٩٦٢-٧٢. ٨٠. olombo M, Frieden IJ. Ulcerated histopathologic features. Pediatr Dev Pathol.
١٢٥. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional treatment of hemangiomas of infancy. J Pediatr. corticosteroid therapy in proliferating head and neck ١٩٩٨;١٣٢:٥٢٧-٣٠. hemangiomas: a review of ١٥٥ cases
١٢٦. Pickering LK (ed). Red Book: Report of the Committee ١٢٣. Hershon DJ, Carman L, Belanger ٥, et al. Toxicity surgical intervention in a patient with Infectious Diseases, ٢٦th edn. Elk Grove Village, IL: profile of interferon alfa-٢b in children: a prospective Merritt phenomenon. J Pediatr. ٢٠٠١ ;١٣٨:٧٥٦-٨. American Academy of Pediatrics, ٢٠٠٣:٧٥. evaluation. J Pediatr. ١٩٩٩;١٣٥:٧٨٢-٥
١٢٧. Drolet BA.Esterly NB,Frieden IJ. Hemangiomas in congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular progression. Blood. ٢٠٠٠;٩٦:٣٤-٤٠. children.
١٢٨. Kushner BJ. Hemangiomas. Arch Ophthamol. hemangioendothelioma successfully treated with
١٢٩. Tanner JL, Dechert Mp, Freiden IJ. Growing up with a ٢٠٠٠;١١٨:٨٣٥-٦. cyclophosphamide, vincristine, and actinomycin D facial hemangioma: parent and child .
١٣٠. Schorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion J Pediatr Hematol Oncol. ١٩٩٨;٢٠:٥٦٧-٩.
١٣١. Achauer BM, Vander Kam VM. Ulcerated anogenital juvenile hemangioma. Ophthamol Surg. vascular tumor of infancy with. Plast Reconstr Surg. ١٩٨٦;١٧:٢٢٩-٣١. Surg. ٢٠٠١ ;٣٦:١٢٧٣-٦.

١٣٢. Morelli JG, Tan OT, Weston WL. Treatment of ulcerated intralesional corticosteroid injection for capillary treatment for a large haemangioma threatening vital Eyelid necrosis following intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma. *Ophthalmic Surg* ١٩٨٧; ١٨: ١٠٣-٥

١٣٣.Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg* ١٩٨٦; ١٧: ٢٢٩-٣١

١٣٤. Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ *et al* Bilateral retinal embolization associated with steroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* ١٩٩٣; ٣٠: ٤-٧

١٣٥. Egbert JE,PaulS, EngelWK,Summers CG. High ١٣٠. Ashinoff R,Geronemus RG. Capillary hemangiomas ٠ ٩٥. Scheepers JH, Quaba AA.Does the pulsed tunable dye injection pressure during intralesional injection of and treatment with flash lamp-pumped pulsed dye pdl

١٣٦. Garden JM, Bakus AD, Paller AS. experience. Plast Reconstr Surg. ١٩٩٥;٩٥:٣٠٥-١٢. ١١٣. Goyal R, Watts P, Lane CM, et al. Adrenal suppression cutaneous hemangiomas by the flashlamp-pumped

١٣٧. Elsas FJ, Lewis AR. Topical treatment of periocular capillary hemangioma *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* ١٩٩٤; ٣١: ١٥٣- ٦.

١٣٨. Cruz OA, Zamegar SR, Myers SE. Treatment of periocular capillary hemangioma with topical clobetasol propionate *Ophthalmology* ١٩٩٥; ١٠٢: ٢٠١٢-٨٥.

١٣٩.Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A *et al.* Ultrapotent corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy.] *Am Acad Dermatal* ٢٠٠٥; ٥٢: ٢٨١-٦.

١٤٠. Elsas FJ, Lewis AR. Topical treatment of periocular Hohenleutner U. Long-term results in the treatment of Strabismus. ١٩٩٤;٣١ :١٥٣-٦ Arch Dermatol. ٢٠٠٢; ١١٥. Cruz OA, Zarnegar SR, Myers SE

١٤١. Ranchod TM, Frieden IJ, Fredrick DR. Corticosteroid haemangiomas: results of a ١-year analysis proliferating hemangioma: histochemical and treatment of periorbital haemangioma of infancy: ٢٠٠٢;٣٦٠:٥٢١-٧. molecular changes. Pediatrics. ٢٠٠٠;١٠٥:١١٧-٢٠. a review of the evidence. Br J Ophthalmol Dermatol. ٢٠٠١ ;١٣٧:١٢٠٨-١٣. vivo

١٤٢. Sidbury R, Neuschler N, Neuschler E, et al. Topically of superficial hemangiomas. Lasers Surg Med.

١٤٣. Hazen PG, Carney JF, Engstrom CW, et al. Proliferating Urgent and emergent embolization of lesions of the infants with high doses of prednisone. ١٩٩٦;١٢٨:١٤١-٦

١٤٤. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC *et al* Treatment of pulmonary hemangiomatosis with recombinant interferon alfa-٢a . *N Eng J Med* ١٩٨٩; ٣٢٠: ١١٩٧-٢٠٠.
١٤٥. Orchard PI, Smith CM III, Wood WG *et al.* Treatment of hemangioendotheliomas with alpha interferon . *Lancet* ١٩٨٩; ii: ٥٦٥- ٧.
١٤٦ Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-٢a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. N *Engl J Med* ١٩٩٢; ٣٢٦: ١٤٥٦-٦٣.
١٤٧. Barlow CF, Priebe q , Mulliken JB *et al* Spastic diplegia as a complication of interferon-a-٢a treatment of hemangiomas of infancy. *J Pediatr* ١٩٩٨; ١٣٢: ٥٢٧-٣٠.
١٤٨ .Michaud A-P, Bauman NM, Burke DK *et at.* Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *Laryngoscope* ٢٠٠٤; ١١٤: ١٢٣١-٦.
١٤٩. Teillac Hamel D, de Prost Y, Bodemer C *et al* Serious childhood angiomas: unsuccessful a-٢b interferon treatment. *Br J Dermatol ١٩٩٣;* ١٢٩: ٤٧٣-٦.
١٥٠. Haisley-Royster C, Enjolras ٠ , Frieden IJ *et al.* Kasabach-Merritt phenomenon: retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Onco ١٢٠٠٢;* ٢٤: ٤٥٩-٦٢.
١٥١. Payarols JP, Masferrer JP, Bellvert CG Treatment of life-threatening hemangiomas with vincristine. *Lancet* ١٩٩٥; ٣٣٣: ٦٩.
١٥٢. Perez J, Pardo J, Gomez C. Vincristine: an effective treatment of corticosteroidresistant life-threatening infantile haemangiomas, *Acta Oneol* ٢٠٠٢; ٤١: ١٩٧-٩
١٥٣. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ (٢٠٠١) Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evicence-based evaluation. Arch Dermatol ١٣٧:١٢٠٨–١٢١٣
١٥٤. Bruckner AL, Frieden IJ (٢٠٠٣) Hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol ٤٨:٤٧٧–٤٩٣
١٥٥. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U et al (٢٠١٠) Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. Laryngoscope ١٢٠:٦٧٦–٦٨١
١٥٦. Garin EH, Araya CE (٢٠٠٩) Treatment of systemic hypertension in children and adolescents. Curr Opin Pediatr ٢١:٦٠٠–٦٠٤
١٥٧. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al (٢٠٠٧) Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. J Pediatr ١٥٠:٢٩١–٢٩٤
١٥٨. Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC et al (٢٠١٠) Hypoglycaemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. Arch Dermatol ١٤٦:٧٧٥–٧٧٨

١٥٩. Laforgia N, Milano A, De Leo E, Bonifazi E (٢٠٠٩) Hemangioma and propranolol. Some remarks at the end of treatment. Differences from corticosteroids. Eur J Pediat Dermatol ١٩:١٧٥–١٩١
١٦٠. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL (٢٠٠٩) Propranolol treatment for hemangioma of infancy: risks and recommendations. Pediatr Dermatol ٢٦:٦١٠–٦١٤
١٦١. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T et al (٢٠٠٨) Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Engl J Med ٣٥٨:٢٦٤٩–٢٦٥١
١٦٢. Love JN, Sikka N (٢٠٠٤) Are ١–٢ tablets dangerous? beta-blocker exposure in toddlers. J Emerg Med ٢٦:٣٠٩–٣١٤
١٦٣. Manunza F, Syed S, Laguda B et al (٢٠١٠) Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of ٣٠ infants. Br J Dermatol ١٦٢:٤٦٦–٤٦٨
١٦٤. Qin ZP, Liu XJ, Li KL et al (٢٠٠٩) Treatment of infantile hemangiomas with low-dose propranolol: evaluation of short-term efficacy and safety. Zhonghua Yi Xue Za Zhi ٨٩:٣٢٣٠–٣٢٣٤
١٦٥. Sans V, Dumas de la Roque E, Berge J et al (٢٠٠٩) Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow up-report. Pediatrics ١٢٤:٤٢٣–٤٣١
١٦٦. Storch CH, Hoeger PH (٢٠١٠) Propranolol for infantile haemangiomas— insights into the molecular mechanisms of action. Br J Dermatol ١٦٣:٢٦٩–٢٧٤ Eur J Pediatr
١٦٧. Batta K, Goodyear HM, Moss C *et al.* Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a I-year analysis. *Lancet* ٢٠٠٢; ٣٦٠: ٥٢١-٧
١٦٨. Batta K, Moss C, Waters R *et al.* Early pulsed dye laser treatment of childhood haemangiomas. *Lancet* ٢٠٠٣; ٣٦١: ٣٤٨.
١٦٩. Kono T, Sakurai H, Groff WF *et al.* Comparison study of a traditional pulsed dye laser versus a long-pulsed dye laser in the treatment of early childhood hemangiomas *Lasers Surg Med* ٢٠٠٦; ٣٨: ١١٢-٥
١٧٠. Mulliken]B, Fishman SJ, Burrows PE, Vascular anomalies *Curr Probl Surg* ٢٠٠٠; ٣٧: ٥١٧-٨٤.
١٧١. McHeik]N, Renauld V, Duport G *et al* Surgical treatment of haemangioma in infants, *Br J Plast Surg* ٢٠٠٥; ٥٨: ١٠٦٧-٧٢
١٧٢. Larcher VF, Howard ER, Mowatt AP Hepatic haemangiomata: diagnosis and management *Arch Dis Child* ١٩٨١; ٥٦: ٧-١٤
١٧٣. Ogino I, Torikai K, Kobayasi S *et al.* Radiation therapy for life- or functionthreatening infant haemangioma *Radiology* ٢٠٠١; ٢١٨: ٨٣٤-٩.

١٧٤. Cremer H. Cryosurgery for hemangiomas. *Pediatr Dermatal ١٩٩٨;* ١٥: ٤١G-١.
١٧٥. Reischle S, Schuller-Petrovic S. Treatment of capillary hemangiomas in early childhood with a new method of cryosurgery. *JAm Acad Dermatol* ٢٠٠٠; ٤٢: ٨٠٩-١٣.
١٧٦. Ho NTC, Lansang P, Pope E Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: a retrospective study. *JAm Acad Dermatal* ٢٠٠٧; ٥٦: ٦٣- ٨.
١٧٧.Kaplan M, Paller AS. Clinical pearl: use of self-adhesive, compressive wraps in the treatment of limb hemangiomas. *J Am Acad Dermatal ١٩٩٥;* ٣٢: ١١٧-٨.
١٧٨. Currie BG, Schell D, Bowring AC. Giant hemangioma of the arm associated with cardiac failure and Kasabach-Merritt syndrome in a neonate. J *Pediatr Surg ١٩٩١;* ٢٦: ٧٣٤- ٧.
١٧٩. Boon LM, Enjolras ٠, Mulliken JB. Congenital hemangiomas: evidence for accelerated involution. *J Pediatr* ١٩٩٦; ١٢٨: ٣٢٩-٣٥.
١٨٠.Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras *et al.* Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathological features. *Pediatr Develop Pat/wi* ٢٠٠٣; ٦: ٤٩٥-٥١٠.
١٨١. Enjolras ٠, Mulliken JB, Boon LM *et al.* Non-involuting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Recollstr Surg* ٢٠٠١; ١٠٧: ١٦٤٧-٥٤.
١٨٢. Rogers M, Lam A, Fischer G. Sonographic findings in a series of rapidly involuting congenital hemangiomas. *Pediatr Dermatol ٢٠٠٢;* ١٩: ٥-١١.
١٨٣. Mulliken JB, Enjolras ٠ . Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *JAm Acad Dermatol* ٢٠٠٤; ٥٠: ٨٧٥-٨٢.
١٨٤. Boon, LM,Enjolras ٠, Mulliken JB. Congenital Plast Reconstr Surg. ٢٠٠٥;١١٦:٢٠٠-٤. ٥١a. Hemangioma Investigator Group: Chamlin SL, hemangioma: evidence of accelerated involution. Isik FF.Rand RP.Gruss JS, et al. Monocyte Haggstrom AN, Drolet BA.et al. Multicenter J Pediatr. ١٩٩٦;١٢٨:٣٢٩-٣٥. chemoattractant protein-I mRNA expression in prospective study of ulcerated hemangiomas
١٨٥. Berenguer B, Mulliken JB. Enjolras O. et al. Rapidly hemangiomas and vascular malformations. J Surg Res. Pediatr. ٢٠٠٧; in press. ٢٠٠٧ and. Ulcerated histopathologic features. Pediatr Dev Pathol. ١٩٩٦;٦١:٧١-٦. ٥٢. Kim HJ. Colombo M, Frieden IJ
١٨٦. Enjolras ٠, Mulliken JB, Boon LM,et al. Noninvoluting. involuting congenital hemangioma: clinical characteristics Am Acad Dermatol. ٢٠٠١;٤٤:٩٦٢-٧٢
١٨٧.Herron MD, Coffin CM, Vanderhooft SL. Tufted angiomas: variability of the clinical morphology. *Pediatr Dermatol* ٢٠٠٢; ١٩: ٣٩٤-٤٠l.

١٨٨. Wong SN, Tay YK. Tufted angioma: a report of five cases. *Pediatr Dermatol* ٢٠٠٢; ١٩: ٣٨٨- ٩٣.
١٨٩. Satter EK, Graham BS, Gibbs NF. Congenital tufted angioma. *Pediatr Dermatol* ٢٠٠٢; ١٩: ٤٤٥-٧.
١٩٠. Wilson Jones E, Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma). *J Am Acad Dermatol* ١٩٨٩; ٢٠: ٢١٤--٢٥.
١٩١. Kim YK, Kim HI, Lee KG. Acquired tufted angioma associated with pregnancy. *Clin Exp DermatoI* ١٩٩٢; ١٧: ٤٥٨-٩.
١٩٢. Chu P, Leboit PE. An eruptive vascular proliferation resembling acquired tufted angioma in the recipient of a liver transplant. *J Am Acad Dermatol* ١٩٩٢; ٢٦: ٣٢٢-٥.
١٩٣.Kumakiri M, Muramoto F, Tsukinaga I *et al.* Crystalline lamellae in the endothelial cells of a type of hemangioma characterized by the proliferation of immature endothelial cells and pericytes-angioblastoma. *J Am Acad Dermatol* ١٩٨٣; ٨: ٦٨-٧٥.
١٩٤. Enjolras ٠, Mulliken JB, Wassef M *et al* Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in ٤١ patients. *J Am Acad Dermatol* ٢٠٠٠; ٤٢: ٢٢٥-٣٥.
١٩٥. Leaute-Labreze C, Bioulac-Sage p, Labbe *Let al.* Tufted angioma with platelet trapping syndrome: response to aspirin *Arch Dermatol* ١٩٩١; ١٣٣: ١٠٧٧-٩.
١٩٦. Requena L, Sangueza OP. Cutaneous vascular proliferation Part II. Hyperplasias and benign neoplasms / *Am Acad Dermatol* ١٩٩١; ٣٧: ٨٨٧-٩٢٢.
١٩٧. North PE, Waner M, Mizeracki A *et al* GLUT١: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* ٢٠٠٠; ٣١: ١١-٢٢.
١٩٨. Miyamoto T, Mihara M, Mishima E *et al.* Acquired tufted angioma showing spontaneous regression. *Br J DennatoI* ١٩٩٢; ١٢٧: ٤٥٨-٩.
١٩٩. Lam WY, Mac-Moune Lai F, Look CN *et al.* Tufted angioma with complete regression. *J Cutan Patho* ١١٩٩٤; ٢١: ٤٦١-٦.
٢٠٠. Catteau B, Enjolras ٠, Delaporte E *et al.* Angiome en touffes sclerosant: a propos de ٤ observations aux membres inferieurs. *Ann Dermatol venen!oI* ١٩٩٨; ١٥: ٦٨٢-٥.
٢٠١. Bernstein EF, Kantor G, Howe N *et al* Tufted angioma of the thigh. / *Am Acad Dermatol* ١٩٩٤; ٣١: ٣٠٧-١١.
٢٠٢. Kimura S Ultrastructure of so-called angioblastoma of the skin before and after soft X-ray therapy. *Jpn J Demwtol* B ١٩٨١; ٨: ٢٣٥-٤٣.
٢٠٣. Mahendran R, White SI, Clark AH *et al.* Response of childhood tufted angioma to the pulsed-dye laser. *JAm Acad Dermatol* ٢٠٠٢; ٤٧: ٦٢٠- ٢.

٢٠٤.Suarez SM, Pensler JM, Paller AS. Response of deep tufted angioma to interferon aHa. *J Am Acad Dermatol ١٩٩٥;* ٣٣: ١٢٤--٦.
٢٠٥. Park KC, Ahn PS, Lee YS *et al* Treatment of angioblastoma with recombinant interferon-o:٢. *Pediatr Dermatol ١٩٩٥;* ١٢: ١٨٤—٦
٢٠٦.Vin-Christian K, McCalmont TH, Frieden IJ Kaposiform hemangioendothelioma. *Arch Dermatol ١٩٩٧;* ١٣٣: ١٥٧٣-٨,
٢٠٧. Tsang WYW, Chan JKe. Kaposi-l ike infantile hemangioendothelioma: a distinctive vascular neoplasm of the retroperitoneum, *Am J Surg Patho ١١٩٩١;* ١٥: ٩٨٢-٩
٢٠٨.Kasabach HH, Merritt KK Capillary haem angioma with extensive purpura: report of a case, *AJDe* ١٩٤٠; ٥٩ ١٠٦٣-٧٠
٢٠٩. Enjolras ٠, Wassef M, Mazoyer E *et ai*, Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have 'true' hemangioma] *Pediatr* ١٩٩٧; ١٣٠: ٦٣١--٤٠,
٢١٠.Gianotti R, Gelmetti C, Alessi E. Congenital cutaneous multifocal kaposiform hemangioendothelioma, *Am J Dml١l١topatl١٠١١٩٩٩;* ٢١: ٥٥٧-٦١.
٢١١.Zukerberg LR, Nickoloff BJ, Weiss SW Kaposiform hemangioendothelioma of infancy and childhood: an aggressive neoplasm associated with Kasabach-Merritt syndrome and lymphangiomatosis *Am J SlIrg Patho ١١٩٩٣;* ١٧: ٣٢١-٨.
٢١٢. Lebbe C, Agbalika F, De Cremoux P *et ai*, Detection of human herpes virus ٨ and human T-cell lymphotropic virus type ١ sequences in Kaposi's sarcoma *Arch Dermatol ١٩٩٧;* ١٣٣: ٢٥-٣٠,
٢١٣. Kasabach HH, Merritt KK Capillary haemangioma with extensive purpura: report of a case. *AJDC* ١٩٤٠; ٥٩: ١٠٦٣- ٧٠
٢١٤. Vin-Christian K, McCalmont TH, Frieden IJ. Kaposiform hemangioendothelioma *Arch Derma tal* ١٩٩٧; ١٣٣: ١٥٧٣-٨.
٢١٥. Enjolras ٠, Wassef M, Mazoyer E *el al* Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have 'true' hemangioma *J Pedialr* ١٩٩٧; ١٣٠: ٦٣١--٤٠.
٢١٦. Enjolras ٠, Mulliken JB, Wassef *Mel al* Residual lesions after Kasabach-Merritt phenomenon in ٤١ patients. *JAm Acad Dermatol* ٢٠٠٠; ٤٢: ٢٢٥-٣٥
٢١٧.Schulz AS, Urban J, Gessler P *et al* Anaemia, thrombocytopenia and coagulopathy due to occult diffuse infantile haemangiomatosis of spleen and pancreas *Ellr J Pedialr* ١٩٩٩; ١٥٨: ٣٧٩- ٨٣
٢١٨. Dabashi Y, Eisen RN Infantile hemangioendothelioma of the pelvis associated with Kasabach-Merritt syndrome. *Pedialr Patho/١٩٩٠;* ١٠: ٤٠٧-١٥
٢١٩.Sadan N, Horowitz I, Choc L *et al.* Giant hemangioma with thrombocytopenia and osteolysis successfully treated with prednisone *J Pediatr Orlhop* ١٩٨٩; ٩: ٤٧٢-٥.

٢٢٠. Carrington PR, Rowley MJ, Fowler M *el al.* Kasabach-Merritt syndrome with bone involvement: the pseudomalignant sign of Gorham. *J Am Acad Dermatol* ١٩٩٣; ٢٩: ١١٧-٩
٢٢١. Biswal BM, Anand AK, Aggarwal HN *et al* Vertebral haemangioma presenting as Kasabach- Merritt syndrome. *Clin Oncol (R Coli Radiol)* ١٩٩٣; ٥: ١٨٧-٨
٢٢٢. Bowles LJ, Kostopoulos-Farri E, Papageorgiou AN. Perinatal hemorrhage associated with the Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Pediatr (Phila)* ١٩٨١; ٢٠: ٤٢٨-٩.
٢٢٣. Hall GW. Kasabach-Merritt syndrome: pathogenesis and management. *Br J Haemalol* ٢٠٠١; ١١٢: ٨٥١-٦٢
٢٢٤. Bruckner AL, Frieden IJ (٢٠٠٣) Hemangiomas of infancy. J Am Acad Dermatol ٤٨:٤٧٧–٤٩٣
٢٢٥. Warrell RP, Kempin SJ, Benua RS *et al.* Intratumoral consumption of indium-١١١ labelled platelets in a patient with hemangiomatosis and intravascular coagulation (Kasabach-Merritt syndrome). *Cancer* ١٩٨٣; ٥٢: ٢٢٥٦-٦٠.
٢٢٦. Doi ٠ , Takada Y. Kasabach-Merritt syndrome in two neonates. *J Pediatr SlIrg* ١٩٩٢; ٢٧: ١٥٠٧-٨.
٢٢٧. Maceyko RF, Camisa C Kasabach-Merritt syndrome. *Pediatr Dermatol* ١٩٩١; ٨: ١٣٣'-{)
٢٢٨. Mazoyer E, Enjolras ٠, Laurian C *et al.* Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach- Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol* ٢٠٠٢; ٢٤: ٢٤٣-٥١.
٢٢٩. EI-Dessouky M, Azmy AF, Raine PAM *et al.* Kasabach-Merritt syndrome. *J Pediatr SlIrg* ١٩٨٨; ٢٣: ١٠٩- ١١
٢٣٠. Mac-Moune Lai F, To KF, Choi PC *et al.* Kaposiform haemangioendothelioma: five patients with cutaneous lesion and long follow-up . *Mod Pathol* ٢٠٠١; ١٤: ١٠٨٧-٩٢.
٢٣١. Leaute-Labreze C, Bioulac-Sage P, Labbe L *et al.* Tufted angioma with platelet trapping syndrome: response to aspirin. *Arch Dermatoll ٩٩٧;* ١٣٣: ١٠٧٧-٩. ١
٢٣٢. Nappi ٠, Ritter JH, Pettinato G *et al* Hemangiopericytoma: histopathological pattern or clinicopathological entity. *Sem;n Diagn Patho ١١٩٩٥;* ١٢: ٢٢١-٣٢
٢٣٣. Enzinger FM, Smith BH. Hemangiopericytoma: an analysis of ١٠٦ cases *Hum Patho ١١٩٧٦;* ٧: ٦١- ٨٢
٢٣٤ Chen KTK, Kassel SH, Medrano VA. Congenital hemangiopericytoma. *J Surg Onco ١١٩٨٦;* ٣١: ١٢٧-٩.
٢٣٥. Resnick SD, Lacey S, Jones G Hemorrhagic complications in a rapidly growing congenital hemangiopericytoma *Pediatr Dermatol ١٩٩٣;* ١٠: ٢٦٧-٧٠

٢٣٦.Hypoxia-Induced Mediators of Stem/Progenitor Cell Trafficking Are Increased in Children With Hemangioma(*Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology.* ٢٠٠٧;٢٧:٢٦٦٤.)
٢٣٧.Clinical profile and morphologic types of infantile hemangioma. A study of ٢٥٢ children ***Farhana Muzaffar JOURNAL*** Pakistan Association of Dermatologists number ٢April- June ٢٠٠٥.
٢٣٨. Chiller KG, Passaro D, Frieden RJ. Hemangioma of infancy. Clinical characteristics, morphologic subtypes and their relationship to race, ethnicity and sex. *Arch Dermatol* ٢٠٠٢; ١٣٨: ١٥٦٧-٧٦
٢٣٩.Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E et al (٢٠٠٧) Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. J Pediatr ١٥٠:٢٩١–٢٩٤