

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO

141



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS CON
INTERFERON ALFA 2B

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A:
DRA. ANA LILIA GÓMEZ SOLANO



MÉXICO, D.F.

MARZO 2002

INP



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



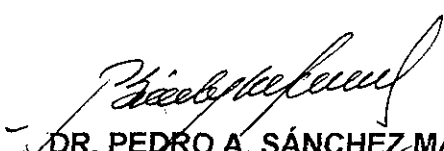

UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

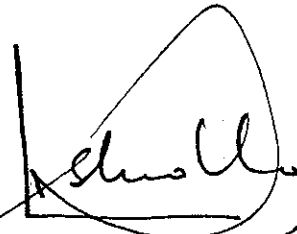
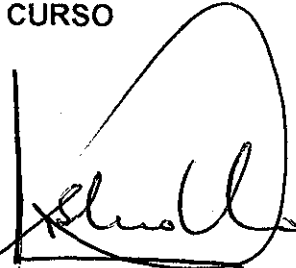
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

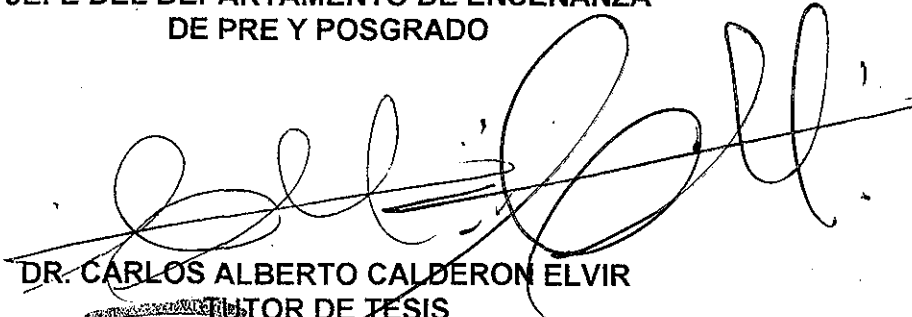
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).


El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS CON INTERFERON ALFA 2B



DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MARQUEZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
DE PRE Y POSGRADO


DR. CARLOS ALBERTO CALDERON ELVIR
TUTOR DE TESIS


SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.



OBJETIVO

Establecer una base de conocimientos del Interferòn Alfa 2b, así como los resultados del uso en los hemangiomas; misma que servirá como marco para el protocolo de investigación “Eficacia del uso de Interferòn alfa 2b en los hemangiomas tratados en el Instituto Nacional de Pediatría.”

JUSTIFICACIÓN

El tratamiento de los hemangiomas con Interferòn Alfa 2b es causa de controversia, por los resultados obtenidos y por los informes de los efectos adversos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sé realizó una búsqueda en los sistemas médicos de información indexados (MEDLINE) acerca de los hemangiomas, las características del Interferòn Alfa y en especial de la experiencia del tratamiento de los hemangiomas con Interferòn alfa 2b.

INDICE TEMÁTICO

INTRODUCCIÓN.....	1
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.....	1
HISTORIA NATURAL DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES.....	2
COMPLICACIONES.....	2
LOCALES.....	3
SISTEMICAS.....	3
TRATAMIENTO.....	4
ANGIOGÈNESIS.....	5
INTERFERÓN.....	7
MECANISMO DE ACCIÓN.....	8
USOS.....	9
EFECTOS SECUNDARIOS.....	10
EXPERIENCIA DEL USO DE INTERFERON ALFA EN EL TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS.....	10
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

A mis padres
por su infinito apoyo y amor.

A la vida
por permitirme llegar aquí.

A los niños
que son mi razón de ser

A mis amigos
por estar conmigo en los momentos difíciles

GRACIAS

INTRODUCCION.

Los hemangiomas son el tipo más común de crecimiento de tejidos blandos en la infancia, caracterizados por una proliferación benigna de las células del endotelio. Desde el siglo XIX Virchow y Wegner propusieron una clasificación para las marcas del nacimiento, en 1976 Jacobs y cols. encontraron como lesiones más frecuentes la mancha mongólica, la mancha salmón y en fresa⁹ en 1058 recién nacidos. Y fue hasta 1982 que Mulliken y Glowacki⁸ clasificaron a las marcas de nacimiento en base a sus características físicas, biológicas, clínicas y a la cinética celular en dos grandes grupos: los tumores vasculares (siendo el hemangioma el más frecuente) y las malformaciones vasculares que están conformadas por vasos anómalos con proliferación del endotelio, siempre están presentes al nacimiento y crecen paralelos al individuo^{2,6,8,10} (ver Tabla 1.)

Los hemangiomas tienen un comportamiento dinámico con proliferación endotelial, una fase de estabilidad y posteriormente de involución. La frecuencia más alta es en el período neonatal en un 10 al 13% en pacientes blancos y menor para los afroamericanos^{2,13,14}. Es más frecuente en mujeres con una relación 3:1, en prematuros de bajo peso al nacer y en hijos de madres que han sido expuestas a toma de muestras de vellosidades coriónicas^{1,2,10}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

La mayoría son lesiones únicas y superficiales, en un 25 al 30% son lesiones mixtas, y en 15% exclusivamente profundas. El diagnóstico de los hemangiomas congénitos se puede realizar prenatalmente con el uso de ultrasonido color doppler.

INTRODUCCION.

Los hemangiomas son el tipo más común de crecimiento de tejidos blandos en la infancia, caracterizados por una proliferación benigna de las células del endotelio. Desde el siglo XIX Virchow y Wegner propusieron una clasificación para las marcas del nacimiento, en 1976 Jacobs y cols. encontraron como lesiones más frecuentes la mancha mongólica, la mancha salmón y en fresa⁹ en 1058 recién nacidos. Y fue hasta 1982 que Mulliken y Glowacki⁸ clasificaron a las marcas de nacimiento en base a sus características físicas, biológicas, clínicas y a la cinética celular en dos grandes grupos: los tumores vasculares (siendo el hemangioma el más frecuente) y las malformaciones vasculares que están conformadas por vasos anómalos con proliferación del endotelio, siempre están presentes al nacimiento y crecen paralelos al individuo^{2,6,8,10} (ver Tabla 1.)

Los hemangiomas tienen un comportamiento dinámico con proliferación endotelial, una fase de estabilidad y posteriormente de involución. La frecuencia más alta es en el período neonatal en un 10 al 13% en pacientes blancos y menor para los afroamericanos^{2,13,14}. Es más frecuente en mujeres con una relación 3:1, en prematuros de bajo peso al nacer y en hijos de madres que han sido expuestas a toma de muestras de vellosidades coriónicas^{1,2,10}.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

La mayoría son lesiones únicas y superficiales, en un 25 al 30% son lesiones mixtas, y en 15% exclusivamente profundas. El diagnóstico de los hemangiomas congénitos se puede realizar prenatalmente con el uso de ultrasonido color doppler.

El tamaño varía desde milímetros a varios centímetros de diámetro, usualmente son solitarios y la localización más frecuente es en cabeza y cuello en un 60%, 25% ocurren en el tronco y 15% en las extremidades¹. Puede afectar también a varios órganos como: hígado, pulmón, tracto gastrointestinal, en nódulos linfáticos, bazo, timo, vejiga, vesícula, páncreas, suprarrenales, meninges, cerebro y médula espinal^{2,12,16}.

HISTORIA NATURAL DE LAS ANOMALIAS VASCULARES.

Los hemangiomas cursan por tres fases:

a) Fase de Crecimiento. Se caracteriza por la incorporación de la timidina para la síntesis del Acido desoxirribonucleico (DNA) en un endotelio hiperplásico, con una membrana basal multilaminada y abundantes mastocitos que estimulan la migración del endotelio microvascular in vitro^{1,8}. Abarca los primeros 6 a 8 meses de vida para los hemangiomas superficiales y hasta 12 a 14 meses para los profundos.

b) Fase de Involución. Inicia a partir del año de edad, con apoptosis de las células endoteliales, con un grado de regresión variable. La resolución se alcanza en el 50% de los casos a los 5 años, 70% a los 7 años, 80% a los 8 años y así hasta los 10 a 12 años.

c) Fase Involutiva. Cinco años posteriores a la fase anterior queda un residuo fibroadiposo con zonas de atrofia, telangiectasias, piel redundante o depósitos fibroadiposos.

COMPLICACIONES.

Ocurrir en el período de proliferación y se clasifican en locales y sistémicas.

El tamaño varía desde milímetros a varios centímetros de diámetro, usualmente son solitarios y la localización más frecuente es en cabeza y cuello en un 60%, 25% ocurren en el tronco y 15% en las extremidades¹. Puede afectar también a varios órganos como: hígado, pulmón, tracto gastrointestinal, en nódulos linfáticos, bazo, timo, vejiga, vesícula, páncreas, suprarrenales, meninges, cerebro y médula espinal^{2,12,16}.

HISTORIA NATURAL DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES.

Los hemangiomas cursan por tres fases:

a) Fase de Crecimiento. Se caracteriza por la incorporación de la timidina para la síntesis del Acido desoxirribonucleico (DNA) en un endotelio hiperplásico, con una membrana basal multilaminada y abundantes mastocitos que estimulan la migración del endotelio microvascular in vitro^{1,8}. Abarca los primeros 6 a 8 meses de vida para los hemangiomas superficiales y hasta 12 a 14 meses para los profundos.

b) Fase de Involución. Inicia a partir del año de edad, con apoptosis de las células endoteliales, con un grado de regresión variable. La resolución se alcanza en el 50% de los casos a los 5 años, 70% a los 7 años, 80% a los 8 años y así hasta los 10 a 12 años.

c) Fase Involutiva. Cinco años posteriores a la fase anterior queda un residuo fibroadiposo con zonas de atrofia, telangiectasias, piel redundante o depósitos fibroadiposos.

COMPLICACIONES.

Ocurrir en el período de proliferación y se clasifican en locales y sistémicas.

El tamaño varía desde milímetros a varios centímetros de diámetro, usualmente son solitarios y la localización más frecuente es en cabeza y cuello en un 60%, 25% ocurren en el tronco y 15% en las extremidades¹. Puede afectar también a varios órganos como: hígado, pulmón, tracto gastrointestinal, en nódulos linfáticos, bazo, timo, vejiga, vesícula, páncreas, suprarrenales, meninges, cerebro y médula espinal^{2,12,16}.

HISTORIA NATURAL DE LAS ANOMALÍAS VASCULARES.

Los hemangiomas cursan por tres fases:

a) Fase de Crecimiento. Se caracteriza por la incorporación de la timidina para la síntesis del Acido desoxirribonucleico (DNA) en un endotelio hiperplásico, con una membrana basal multilaminada y abundantes mastocitos que estimulan la migración del endotelio microvascular in vitro^{1,8}. Abarca los primeros 6 a 8 meses de vida para los hemangiomas superficiales y hasta 12 a 14 meses para los profundos.

b) Fase de Involución. Inicia a partir del año de edad, con apoptosis de las células endoteliales, con un grado de regresión variable. La resolución se alcanza en el 50% de los casos a los 5 años, 70% a los 7 años, 80% a los 8 años y así hasta los 10 a 12 años.

c) Fase Involutiva. Cinco años posteriores a la fase anterior queda un residuo fibroadiposo con zonas de atrofia, telangiectasias, piel redundante o depósitos fibroadiposos.

COMPLICACIONES.

Ocurrir en el período de proliferación y se clasifican en locales y sistémicas.

Locales

a) Ulceración. Ocurre en 10 a 15% de los casos, involucra hemorragia, infección y cicatrización y son resultado de necrosis en áreas de crecimiento rápido. Al sobreinfectarse dan lugar a celulitis, osteomielitis y septicemia y requieren tratamiento con hidrocoloides, antibióticos tópicos, terapia láser y corticosteroides.

b) Infección. Puede ocurrir en forma primaria en cavidad oral y región perineal.

c) Sangrado. El cual es venoso y responde al aplicar presión, en caso contrario se debe sospechar de una malformación arteriovenosa o trastornos de coagulación¹⁰.

Sistémicas.

a) Coagulopatía. El Síndrome de Kasabach-Merritt caracterizado por trombocitopenia severa y anemia microangiopática en pacientes con hemangiomas, fue descrito en 1940 por Kasabach-Merritt¹⁷, alcanza una mortalidad del 20% al 30%. Se ha considerado que la causa de la trombocitopenia es el atrapamiento de plaquetas por el endotelio anormal del hemangioma¹⁸. Los objetivos del tratamiento son controlar el sangrado a través de la transfusión de hemoderivados y el uso de heparina, así como disminuir el proceso de angiogénesis a través del tratamiento con Interferón alfa 2¹⁹.

b) Complicaciones funcionales. Los hemangiomas nasales o subglóticos condicionan dificultad respiratoria y pueden causar la muerte en un 50% de los casos. En el pabellón auricular y el conducto auditivo pueden deformar y destruir las estructuras y en los labios las úlceras impiden la alimentación. A nivel periocular se presenta estrabismo, ambliopía, errores de refracción, proptosis y atrofia óptica hasta en un 80%.

La hemangiomatosis benigna neonatal incluye a los pacientes con lesiones múltiples sin evidencia de afección sistémica, en cambio la hemangiomatosis neonatal difusa tiene afección cutánea y visceral por lo que requiere una completa evaluación radiológica con ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética tanto para el diagnóstico como para evaluación de respuesta al tratamiento^{2,10,20,21}. Los hemangiomas hepáticos se complican con insuficiencia cardíaca y trastornos de coagulación. La hemangiomatosis torácica masiva es un evento muy raro pero pone en riesgo la vida por hipertensión pulmonar y sangrado^{16,23}.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos por la evolución se aconseja solo vigilancia; pero si provocan alteración funcional, involucran una estructura vital y ponen en riesgo la vida del paciente^{3,24}, se requiere intervención considerándose hasta la fecha varias modalidades de tratamiento desde esteroides, láser, cirugía y actualmente el Interferón alfa^{25,26,27,28}.

a)Esteroides. Son la modalidad de tratamiento más común desde la década de los setenta³. Se ha utilizado prednisona o prednisolona, considerándose en general que la respuesta es favorable a excepción de los hemangiomas alarmantes, en los cuales un tercio desaparecen a las dos a tres semanas de tratamiento, el otro tercio cesa en su crecimiento a expensas de incremento de la dosis y en el tercio restante se presenta una falla al tratamiento²⁹. Las desventajas son los efectos secundarios como irritabilidad, hipertensión, inmunosupresión, retardo del crecimiento etc.^{2,11}. Algunos autores han

La hemangiomatosis benigna neonatal incluye a los pacientes con lesiones múltiples sin evidencia de afección sistémica, en cambio la hemangiomatosis neonatal difusa tiene afección cutánea y visceral por lo que requiere una completa evaluación radiológica con ultrasonido, tomografía axial computarizada y resonancia magnética tanto para el diagnóstico como para evaluación de respuesta al tratamiento^{2,10,20,21}. Los hemangiomas hepáticos se complican con insuficiencia cardíaca y trastornos de coagulación. La hemangiomatosis torácica masiva es un evento muy raro pero pone en riesgo la vida por hipertensión pulmonar y sangrado^{16,23}.

TRATAMIENTO

En la mayoría de los casos por la evolución se aconseja solo vigilancia; pero si provocan alteración funcional, involucran una estructura vital y ponen en riesgo la vida del paciente^{3,24}, se requiere intervención considerándose hasta la fecha varias modalidades de tratamiento desde esteroides, láser, cirugía y actualmente el Interferón alfa^{25,26,27,28}.

a)Esteroides. Son la modalidad de tratamiento más común desde la década de los setenta³. Se ha utilizado prednisona o prednisolona, considerándose en general que la respuesta es favorable a excepción de los hemangiomas alarmantes, en los cuales un tercio desaparecen a las dos a tres semanas de tratamiento, el otro tercio cesa en su crecimiento a expensas de incremento de la dosis y en el tercio restante se presenta una falla al tratamiento²⁹. Las desventajas son los efectos secundarios como irritabilidad, hipertensión, inmunosupresión, retardo del crecimiento etc.^{2,11}. Algunos autores han

utilizado la terapia intralesional con buenos resultados en áreas localizadas y pequeñas como a nivel periocular³⁰ pero también se han informado riesgos potenciales como oclusión de arteria de la retina, hematoma retrobulbar, perforación ocular y embolismo^{2,3,29}.

b) Radioterapia. Debe ser utilizada a menos que otras formas de tratamiento hayan fallado ya que no está exenta de regresión o de carcinogénesis a largo plazo.

c) Láser. El más usado es el láser pulsado (PDL) para los hemangiomas superficiales y ulcerados ya que disminuyen el dolor y aceleran la cicatrización³¹.

d) Quirúrgico. La modalidad excisional incluye la resección de las cicatrices, hemangiomas pediculados y en los que no han remitido con la terapia médica, en cambio la embolización se usa en los hemangiomas alarmantes como los hepáticos con falla cardíaca²⁹.

e) Interferón. El uso de esta sustancia ha creado controversia en cuanto a su respuesta, sin embargo se considera actualmente la terapia de elección en los hemangiomas en fase proliferativa con afección local o sistémica y que ponen en riesgo la vida, así como en los que ha fallado la terapia con esteroides. Por lo tanto es imprescindible conocer el proceso de **Angiogénesis** para fundamentar el uso de Interferón (IFN) alfa en el tratamiento de los hemangiomas.

ANGIOGENESIS.

El desarrollo de los vasos sanguíneos se documenta con la presencia de la vasculatura a nivel dérmico que está presente desde los treinta y cinco días de la

utilizado la terapia intralesional con buenos resultados en áreas localizadas y pequeñas como a nivel periocular³⁰ pero también se han informado riesgos potenciales como oclusión de arteria de la retina, hematoma retrobulbar, perforación ocular y embolismo^{2,3,29}.

b) Radioterapia. Debe ser utilizada a menos que otras formas de tratamiento hayan fallado ya que no está exenta de regresión o de carcinogénesis a largo plazo.

c) Láser. El más usado es el láser pulsado (PDL) para los hemangiomas superficiales y ulcerados ya que disminuyen el dolor y aceleran la cicatrización³¹.

d) Quirúrgico. La modalidad excisional incluye la resección de las cicatrices, hemangiomas pediculados y en los que no han remitido con la terapia médica, en cambio la embolización se usa en los hemangiomas alarmantes como los hepáticos con falla cardíaca²⁹.

e) Interferón. El uso de esta sustancia ha creado controversia en cuanto a su respuesta, sin embargo se considera actualmente la terapia de elección en los hemangiomas en fase proliferativa con afección local o sistémica y que ponen en riesgo la vida, así como en los que ha fallado la terapia con esteroides. Por lo tanto es imprescindible conocer el proceso de **Angiogénesis** para fundamentar el uso de Interferón (IFN) alfa en el tratamiento de los hemangiomas.

ANGIOGENESIS.

El desarrollo de los vasos sanguíneos se documenta con la presencia de la vasculatura a nivel dérmico que está presente desde los treinta y cinco días de la

gestación, como estructuras tubulares simples que van incrementando en complejidad y densidad hasta el día 50, en que hay dos planos de vasos sanguíneos con cambios en la matriz que da como resultado la presencia de una lámina basal. En el quinto mes se han diferenciado ya arteriolas y vénulas y los cambios persisten en la etapa postnatal con la reorganización de vasos hasta el cuarto mes de vida extrauterina¹⁰. A partir de estas consideraciones queda claro la importancia de la Angiogénesis para entender la patogenia de los hemangiomas.

El término angiogénesis fue acuñado en 1935 para describir la neovascularización en la placenta, pero a través del tiempo este concepto se ha ampliado para llegar a la hipótesis de que algunos tumores son dependientes de este proceso, requiriendo de factores angiogénicos que estimulan la locomoción de células endoteliales y la proliferación in vitro; dos de los eventos necesarios para la formación de nuevos vasos. Hace 20 años se introdujo el término de inhibidores y estimuladores al descubrir sustancias que inhibían o inducían el crecimiento de los vasos sanguíneos respectivamente³².

Desde hace tres décadas se encontró que el tetrahydrocortisol tenía efectos antiangiogénicos a través de la disolución de la membrana basal potencializado por la presencia de heparina por su afección a las células endoteliales, sin importar su efecto anticoagulante. Sin embargo hay que mencionar que la angiogénesis se trata de una serie de pasos sistematizados^{32,34}.

Entre los factores estudiados cabe mencionar el factor de crecimiento fibroblástico básico, y el factor de crecimiento de células endoteliales, sin embargo, aún

faltan algunos factores por investigar. Pero, reconocer que la patología dominante en enfermedades no neoplásicas es la persistencia de la angiogénesis, como en el caso de los hemangiomas donde la proliferación anormal de los capilares puede condicionar hemorragia, infección, insuficiencia cardíaca, obstrucción y hasta la muerte; actualmente ya tiene opciones de tratamiento basados en la fisiopatogenia de la enfermedad³³.

Al momento se ha logrado cuantificar el proceso de angiogénesis para fines diagnóstico y pronóstico, en tanto que la aceleración y la inhibición de la misma han permitido incidir en el tratamiento de los hemangiomas, así como también ha permitido aplicar IFN alfa en el tratamiento de otros tumores dependientes de la angiogénesis en los que se ha documentado un incremento de la excreción del factor de crecimiento fibroblástico en orina, con buenos resultados.

El papel que juega el IFN alfa en términos generales es la inhibición de la angiogénesis, suprimiendo la producción del factor de crecimiento fibroblástico en los casos de hemangiomas que pongan en riesgo la vida o que tuvieron fracaso terapéutico con los esteroides.

INTERFERON.

El Interferón fue descubierto por Isaacs y Lindenmann en 1957 a través de su acción antiviral³⁷. Los Interferones son cuerpos naturales de defensa en contra de infecciones vírales, además de jugar un papel importante en el combate a los tumores y de regular la inmunidad. Se cree que participan en:

faltan algunos factores por investigar. Pero, reconocer que la patología dominante en enfermedades no neoplásicas es la persistencia de la angiogénesis, como en el caso de los hemangiomas donde la proliferación anormal de los capilares puede condicionar hemorragia, infección, insuficiencia cardíaca, obstrucción y hasta la muerte; actualmente ya tiene opciones de tratamiento basados en la fisiopatogenia de la enfermedad³³.

Al momento se ha logrado cuantificar el proceso de angiogénesis para fines diagnóstico y pronóstico, en tanto que la aceleración y la inhibición de la misma han permitido incidir en el tratamiento de los hemangiomas, así como también ha permitido aplicar IFN alfa en el tratamiento de otros tumores dependientes de la angiogénesis en los que se ha documentado un incremento de la excreción del factor de crecimiento fibroblástico en orina, con buenos resultados.

El papel que juega el IFN alfa en términos generales es la inhibición de la angiogénesis, suprimiendo la producción del factor de crecimiento fibroblástico en los casos de hemangiomas que pongan en riesgo la vida o que tuvieron fracaso terapéutico con los esteroides.

INTERFERON.

El Interferón fue descubierto por Isaacs y Lindenmann en 1957 a través de su acción antiviral³⁷. Los Interferones son cuerpos naturales de defensa en contra de infecciones vírales, además de jugar un papel importante en el combate a los tumores y de regular la inmunidad. Se cree que participan en:

- a) El metabolismo celular.
- b) La proliferación celular.
- c) Realizan estimulación hormonal.
- d) Alteran la inmunidad .
- e) Alteran el desarrollo de neoplasias.

Consisten en tres familias de proteínas α, β, γ y de acuerdo a su origen en

- 1) Alfa de origen leucocitario.
- 2) Beta de origen fibroblástico
- 3) Gamma de origen linfocítico.

Todos ellos son polipéptidos de pesos moleculares entre 17000 y 25000 daltons y de 146 a 166 aminoácidos. Existen por lo menos 17 diferentes genes de IFN α , en contraste con uno para el IFN- β y γ respectivamente³⁷ .

Mecanismos de acción.

En el caso de sus propiedades antineoplásicas, actúan a través de un efecto antiproliferativo primario por un mecanismo citostático que desacelera el crecimiento de las células tumorales por incremento en la duración del ciclo de multiplicación, para el caso del IFN β y γ se agrega un efecto directo por mecanismos citotóxicos. Es capaz de prevenir la neovascularización de tumores in vivo previniendo la migración de las células capilares endoteliales, por disminución de la cinética celular como ya se mencionó, limitando el suplemento de nutrientes y el contacto con el torrente vascular³⁸ .

Otros de sus efectos son actuando en defensa en contra de protozoarios y bacterias,

activando a los macrófagos y con esto participando en la defensa del huésped.

Algunos autores han propuesto que un mecanismo a través del cual actúa el INF alfa es el inducir apoptosis de las células endoteliales de la microvasculatura de la dermis, esto comprobado por medio del cultivo de células endoteliales con IFN alfa a diferentes concentraciones, correlacionando con la presencia de apoptosis que fue detectada en 20% de los casos, con relación a controles, por lo que se puede además explicar el hallazgo patológico de involución sin datos de inflamación o necrosis³⁹.

Las diferentes subespecies de IFN α difieren sólo por un aminoácido (2a-Roferón, 2b-Intron de Schering Corporation y el IFN natural n-Alferon). El IFN natural purificado es producido de los leucocitos humanos y es compuesto por lo menos de 17 subespecies de IFN α .

Usos.

El IFN ha sido aprobado por la FDA para algunas enfermedades³⁷ Cuadro 1.

El IFN no puede administrarse vía oral por la destrucción que provocan las enzimas digestivas, de ahí que se administre intravenoso, intramuscular, subcutáneo o intralesional, así como otras vías menos usadas como la intranasal. Por vía subcutánea la concentración sérica se incrementa en forma lenta alcanzando una meseta durante 6 a 8 horas y es indetectable a las 24 hrs³⁷.

La mayoría de los autores coincide en una dosis de 3 millones de Unidades internacionales por metro cuadrado de superficie corporal, en dosis diarias, requiriendo de 6 a 12 meses de tratamiento para la regresión total de los hemangiomas²⁹.

El IFN Alfa 2 es producto de la tecnología recombinante del DNA usando cadenas de E coli. Su actividad se expresa en Unidades Internacionales, las cuales están determinadas por la comparación de la actividad antiviral y la actividad Internacional de referencia del Interferón leucocitario.

Efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes son los síntomas similares a la Gripe: fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, escalofríos, pérdida de peso etc., que son transitorios y autolimitados, sin embargo desde 1994⁴¹ se publicó el Síndrome de fatiga-astenia que experimentaron los pacientes que recibieron terapia con IFN.

Se han informado varios síntomas asociados al uso de IFN y que deben de tomarse en cuenta como riesgo beneficio para el uso del mismo. Cuadro 2.

EXPERIENCIA DEL USO DE INTERFERON ALFA EN EL TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS.

La mayoría de los autores en sus trabajos de investigación han tenido como objetivo principal el evaluar la eficacia del uso del IFN alfa2, así como el describir los principales efectos secundarios encontrados y definir la seguridad de su uso, debido al número de efectos secundarios informados hasta la fecha.

De los primeros casos en donde se utilizó el IFN alfa2 con buenos resultados fue en hemangiomatosis masiva en un niño de 12 años, al utilizar la propiedad de inhibición de la proliferación de células endoteliales, de células de músculo liso y fibroblastos y

El IFN Alfa 2 es producto de la tecnología recombinante del DNA usando cadenas de E coli. Su actividad se expresa en Unidades Internacionales, las cuales están determinadas por la comparación de la actividad antiviral y la actividad Internacional de referencia del Interferón leucocitario.

Efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes son los síntomas similares a la Gripe: fiebre, cefalea, mialgias, artralgias, escalofríos, pérdida de peso etc., que son transitorios y autolimitados, sin embargo desde 1994⁴¹ se publicó el Síndrome de fatiga-astenia que experimentaron los pacientes que recibieron terapia con IFN.

Se han informado varios síntomas asociados al uso de IFN y que deben de tomarse en cuenta como riesgo beneficio para el uso del mismo. Cuadro 2.

EXPERIENCIA DEL USO DE INTERFERON ALFA EN EL TRATAMIENTO DE HEMANGIOMAS.

La mayoría de los autores en sus trabajos de investigación han tenido como objetivo principal el evaluar la eficacia del uso del IFN alfa2, así como el describir los principales efectos secundarios encontrados y definir la seguridad de su uso, debido al número de efectos secundarios informados hasta la fecha.

De los primeros casos en donde se utilizó el IFN alfa2 con buenos resultados fue en hemangiomatosis masiva en un niño de 12 años, al utilizar la propiedad de inhibición de la proliferación de células endoteliales, de células de músculo liso y fibroblastos y

también disminuir la producción de colágeno. Más tarde White y cols. utilizaron el mismo esquema de tratamiento al iniciar con 1 millón de UI/m² con aplicación diaria subcutánea con incrementos hasta 3 millones m² en cinco pacientes con hemangiomatosis, para confirmar la eficacia previamente descrita del IFN alfa y definir posteriormente el espectro de enfermedades vasculares que podrían responder a esta terapia ⁴². Tomaron como pauta de respuesta en los trastornos de coagulación: la disminución del sangrado patológico, la reducción igual o mayor al 50% en el requerimiento de transfusión de plaquetas y factores de coagulación, la disminución de 50% o más del requerimiento de corticosteroides o disminución de la dosis de prednisona a menos de 2mg/kg/día sostenido por tres meses o más. La falla del tratamiento fue definida como una progresión del proceso angiomaso o de la coagulopatía a pesar de la terapia de por lo menos tres meses. Sus resultados fueron alentadores ya que en 4 de 5 pacientes hubo mejoría. Entre los efectos secundarios encontrados fue neutropenia, infección, empeoramiento transitorio de la insuficiencia cardíaca. Posteriormente se publicaron casos aislados de respuesta favorable al tratamiento con IFN alfa, en los que previamente se había administrado prednisona sin una respuesta adecuada, creando así mayor interés en la evaluación del IFN alfa como la opción terapéutica de elección en los hemangiomas alarmantes ⁴³, así como en los pacientes con Kasabach-Merritt que también respondieron al tratamiento con IFN alfa.

Para 1997 Chang y cols. ¹⁴ tratan de establecer la eficacia del tratamiento con IFN alfa, resumiendo la experiencia hasta entonces en el tratamiento de los hemangiomas, para lo cual hacen un recuento de los 73 pacientes hasta entonces tratados bajo un

régimen de Interferon alfa de 11 series^{46,47,48,49,50,51,52,53} incluyendo los 4 pacientes de su serie en los cuales la terapia con láser, esteroides, radioterapia, embolización, heparina, cirugía, ácido transexámico, escleroterapia, agentes antiplaquetarios etc., se habían utilizado sin éxito. Solo en el informe de Teillac-Hamel⁴⁸ no hubo mejoría en sus 4 pacientes; por lo que concluye que en la mayoría de los pacientes (69 de 73) tuvieron una respuesta adecuada al tratamiento, contándose entre los efectos secundarios la presencia de fiebre, diarrea, neutropenia, alteración en las pruebas de función hepática y en un caso necrosis de la piel.

Es importante mencionar el informe de Ezekowitz⁴⁷ en 1992, porque hasta el momento es una de las series con más casos, con un total de 20 pacientes, en los cuales los hemangiomas habían invadido o causaban obstrucción a órganos vitales como la vía aérea, orofaringe, oídos, órbitas o anexos, retroperitoneo o vísceras, cursaban con insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Kasabach-Merritt y estaba indicado el uso urgente de IFN alfa, ya que previamente en 19 casos ya habían recibido prednisona como tratamiento inicial durante dos semanas. El rango de duración del tratamiento fue de 1 a 13 meses, sus resultados incluyeron una defunción, en un caso únicamente 20% de regresión y en los restantes 18 pacientes una respuesta con regresión del hemangioma, con escasos efectos colaterales, sin afección hasta ese momento en el desarrollo.

En México son pocos los informes acerca del uso de IFN alfa 2b en el tratamiento de los hemangiomas, entre ellos dos casos aislados, uno de ellos presentado por Calderón y cols. en 1996¹⁶ relacionado a un caso de hemangiomatosis torácica masiva en un paciente de tres años el cual presentó tos crónica, disnea de esfuerzo y sibilancias, así

como alteraciones hematológicas como anemia, trombocitopenia, prolongación en los tiempos de coagulación y con el hallazgo quirúrgico de infiltración hemangiomas en pericardio, vasos coronarios, pleura y árbol bronquial; con lo anterior recibió tratamiento con IFN alfa 2b a dosis de 3 millones de UI/m²sc diario subcutáneo, encontrando una respuesta caracterizada por la disminución del sangrado, incremento en el número de plaquetas, etc., sin embargo falleció a causa de choque séptico.

El otro caso informado por Duarte y cols. en un recién nacido de 21 días con un hemangioma hepático de 12.6x6.0cm a expensas del lóbulo izquierdo del hígado, por lo que se inició manejo con IFN alfa 2b, vía subcutánea y a los 6 días de tratamiento el tamaño disminuyó en un 60%. A los 5 meses de tratamiento se evidenció calcificación de la lesión a través de estudios de imagen con ultrasonido y tomografía. En este paciente cabe mencionar que solo se presentó fiebre en el primer día de tratamiento y se controló fácilmente con antipirético. De manera similar en el año 2000 en Francia se informó un caso de hemangioma hepático en el cual por el tamaño condicionó insuficiencia cardíaca la cual remitió al recibir IFN alfa y así mismo involucionó con calcificación del hemangioma⁵⁴.

Con relación a los estudios de imagen utilizados para evaluar la respuesta al tratamiento con IFN alfa, es útil el ultrasonido color doppler en el caso de hemangiomas hepáticos, determinando el tamaño de la lesión y la presencia de calcificaciones pero en otros países como Estados Unidos la imagen por resonancia magnética es el elemento para el seguimiento, mencionándose que la respuesta esperada es la disminución del tamaño del hemangioma, del número de vasos sanguíneos y un reemplazamiento con

parénquima hepático sin la presencia de fibrosis o grasa⁵⁵.

La Dra. Tamayo y cols en el Instituto Nacional de Pediatría informaron acerca de la eficacia del tratamiento con IFN alfa 2b, en siete casos de hemangiomas alarmantes, con el mismo esquema de tratamiento de 3 millones Uim2sc diario durante un mes y posteriormente con un intervalo de 48 a 72 horas de acuerdo al caso con una duración entre 3 a 12 meses. Los resultados obtenidos fueron regresión en todos los casos, por lo que los autores concluyen la eficacia del INF alfa 2b, con mínimos efectos secundarios, los cuales fueron transitorios y no requirieron suspensión del tratamiento⁵.

Otros autores como Garmendia et al.⁵⁶, en la Habana aplicó IFN alfa 2b en 39 pacientes con hemangiomas, durante 6 meses la aplicación diaria, y encontró que en 71% hubo regresión definiendo esta como una disminución del tumor en más del 50% del tamaño y en 28.9% se mantuvo estable, los efectos secundarios fue el síndrome similar a la gripe en 79% de los casos, incremento de la alaninoaminotransferasa en 28%, anorexia en 19% y datos de inflamación en el sitio de la aplicación en 19%.

En los casos especiales con hemangiomas localizados en cabeza y cuello con obstrucción de la vía aérea, de los 15 pacientes tratados por Soumekh en 1996⁵⁷, 12 de éstos tuvieron respuesta benéfica, sin efectos secundarios importantes, al igual que Bauman en Iowa⁵⁸ al tratar a 10 pacientes con dosis diaria de IFN y evaluar la respuesta de manera objetiva a través de estudios de imagen y considerando una respuesta marcada con más del 50% de regresión, moderada de 25 a 50% y mínima con menos del 25% de disminución del tamaño, encontrando la siguiente distribución de pacientes: 6, 2 y 1 respectivamente con mínimos efectos secundarios.

En 1998 Tryfonas et al.⁵⁹ evaluaron la eficacia del IFN alfa 2a aplicando la dosis ya comentada por otros autores cada dos días, en diez pacientes que previamente habían sido tratados con esteroides, sus resultados arrojados fueron que en 50% de los casos la regresión fue casi total y en el otro 50% hubo varios grados de regresión y como efectos secundarios sólo el síndrome similar a la gripe con fiebre que se controló con paracetamol. Casos similares se han presentado con autores como Grimal⁶⁰, Leaute, Castanon, Hastings, Greiwald⁶⁴ en hemangiomas alarmantes, gigantes o que afectan la visión con resultados favorables al uso del IFN. Se han informado casos aislados donde también ha sido eficaz el tratamiento de IFN en pacientes especiales como el caso de un paciente con alteraciones de la línea media, atresia esternal y hemangioma y que respondió favorablemente al tratamiento con IFN alfa siendo este el primer caso publicado.

De los artículos revisados son muy pocos los que hablan de otros efectos secundarios además de los mencionados como inespecíficos como la fiebre, astenia, adinamia y se menciona la diplejia espástica, neurotoxicidad⁶⁷ y hasta el desarrollo de hemangioma testicular después de recibir IFN alfa para un hemangioma hepático. Esto hace que se deba tener precaución en el uso de INF alfa 2 y se sugiere por algunos autores manejar una dosis de reducción aunque no esta bien establecida^{69,70}.

Tabla 1. CLASIFICACIÓN DE LAS ANOMALIAS VASCULARES

TUMORES.

HEMANGIOMAS
HEMANGIOMA CONGENITO
HEMANGIORNDOTELIOMA
KAPOSIFORME

MALFORMACIONES

CAPILAR.
VENOSA.
ARTERIO-VENOSA.
LINFATICA.

CUADRO 1. APLICACIONES DEL IFN ALFA POR LA FDA.

Bajo Investigación

Aprobadas Por la FDA.	Enfermedades malignas	Infecciones	Inmunorregulación	Inhibición de la producción de Colágena
*Leucemia de células peludas *Condiloma Acuminado *Sarcoma de Kaposi en pacientes con SIDA. *Hepatitis No A No B *Enf. Granulomatosa Crónica *Carcinoma de Células Basales	*Leucemia Mielogena Crónica. *Carcinoma de Células escamosas. *Carcinoide *Carcinoma de células renales. *Mieloma múltiple *Melanoma maligno. *Linfoma cutáneo de Células T. *Gliomas. *leucemias y Linfomas	*Virales Hepatitis B. Papilomas laríngeos Virus respiratorios *Bacteriana Lepra. *Protozoarios Leishmaniasis	*Dermatitis Atópica *Artritis Reumatoide *Lupus Eritematoso *Enf. Behcet. *Crioglobulinemia Mixta esencial.	Queloides. Esclerosis sistémica

**CUADRO 2- EFECTOS SECUNDARIOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL
USO DE INTERFERON.**

SISTEMAS	SINTOMAS Y SIGNOS
SISTEMA NERVIOSO	Depresión, somnolencia, cefalea, parestesias, ansiedad, ataxia, afasia, atonía, amnesia, debilidad, labilidad emocional, letargo, alteraciones del sueño, disturbios visuales, vértigo, depresión del estado mental, pérdida de la memoria, alteraciones de la libido, movimientos involuntarios, ideación suicida, convulsiones, neuropatía, etc.
CARDIOVASCULAR.	Hipotensión, arritmias, hipertensión, palpitaciones, edema agudo pulmonar, insuficiencia cardíaca, soplos, infarto al miocardio, fenómeno de Raynaud, tromboflebitis etc.
RESPIRATORIO.	Tos, disnea, broncoespasmo, dolor torácico, taquipnea, neumonía, rinitis y sinusitis.
DIGESTIVO.	Anorexia, náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal, constipación, distrés gástrico etc.
HEMATOLOGICO.	Trombocitopenia, neutropenia y leucopenia.
MUSCULOESQUELETICO.	Dolor óseo y articular, artritis, pobre coordinación, contracciones musculares etc.
DERMATOLOGICO.	Rash, prurito, piel seca, alopecia, urticaria, diaforesis etc.
MISCELANEOS.	Dolor generalizado, inflamación en el sitio de la inyección, pérdida de peso, alteraciones del gusto y audición, edema, otalgia, irritación ocular, hipotiroidismo e hipertrigliceridemia.
EXAMENES DE LABORATORIO.	Hay incremento de la AST, ALT, DHL, BUN, creatinina, Fosfatasa alcalina, bilirrubinas, ácido urico, glucosa sérica, fósforo, disminución del calcio y presencia de proteinuria

CONCLUSIONES.

De acuerdo a los informes presentados en la literatura médica, desde el inicio del uso del Interferon alfa se ha encontrado que la mayoría de los autores concuerda que por lo menos existe una respuesta favorable en más del 50% de los casos, está determinada por varios métodos, como son la determinación en la reducción del tamaño por valoración clínica o por métodos de imagen siendo los porcentajes variables en algunos casos con respuesta adecuada hasta del 100% de los casos.

Los efectos secundarios informados en forma más frecuente son la presencia de fiebre, síntomas generales como malestar general, inflamación en el sitio aplicación y discreta elevación de las transaminasas; dichos efectos son transitorios y autolimitados. En tanto que las alteraciones a nivel del sistema nervioso central se han presentado en casos muy aislados.

En casi todos los casos se requirió de por lo menos un período de tratamiento de 6 meses para ver efectos en la regresión del hemangioma y en algunos casos terapia prolongada de hasta 12 meses, lo que sí es casi un consenso es la dosis de Interferon Alfa 2b, la cual se menciona de 3 millones de Unidades internacional por metro cuadrado de superficie corporal en aplicación diaria en los primeros días y de acuerdo a la respuesta encontrada con espaciamiento posterior.

Consideramos que en función del comportamiento biológico de esta anomalía vascular está indicado el uso de Interferon alfa en aquellos casos de hemangiomas en fase proliferativa complicados y así mismo en todos aquellos que pongan en riesgo la vida y la función.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wahrman JE, Honig PJ Hemangiomas Ped Rev 1994; 15:266-2714
2. Garzon MC, Frieden IJ, Hemangiomas : when to worry Ped Ann 2000;29:58-67.
3. Enjolras O, Richie Mc, Merland JJ, Escande JP Management of Alarming Hemangiomas in Infancy: a review of 25 cases. Pediatrics 1990; 85:491-498.
4. González de Dios J, Moya BM, Herranz SY et al. Tratamiento con Interferon alfa 2a de la forma severa del Síndrome de Kasabach-Merritt de presentación neonatal. Ann Esp Ped 1996; 44:17983.
5. Tamayo L, Ortiz DM, Orozco LC et al. Therapeutic Efficacy of Interferon Alfa 2b in Infants with Life-Threatening giant Hemangiomas Arch Dermatol 1997;133:1567-1571
6. Morelli JG, Hemangiomas and Vascular Malformations Ped Ann 1996;25:91-96.
7. Fishman SJ, Mulliken JB Hemangiomas and vascular malformations of infancy and childhood Ped Clinics North Am 1993;40:1177-1199.
8. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular Malformations in Infants and Childrens A Classification Based on Endothelial Characteristics . Plast Reconst Surg 1982; 69:412-420.
9. Jacobs AH Walton RG The Incidence of Birthmarks in the neonate Pediatrics 1976; 58:21 222.
10. Esterly NB Cutaneous hemangiomas, Vascular Stains and Malformations and Associated Syndromes Current Problems Pediatrics 1996; 26 :3-39.
11. Akyüz C, Yaris N, Kutluk T, Buyükpamukcu M, Management of cutaneous Hemangiomas: A retrospective analysis of 1109 cases and comparison of conventional dose prednisolone with high dose methylprednisolone therapy Ped Hematol Oncol 2001;18:47-55.
12. Duarte VJC, Calderón ECA, Ruano AJM et al. Tratamiento de Hemangioma Hepático con Alfa Interferon. Informe de un caso Acta Ped Méx. 1998; 19:171-176.

13. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ Hemangiomas in children N Eng J Med 1999;341:173-181.
14. Chang E, Boyd A, Nelson C et al. Successful treatment of infantile Hemangiomas with Interferon alfa 2b. J Ped Hematol Oncol 1997; 19:237-244.
15. Bonn LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital Hemangioma :evidence of accelerated involution. J Pediatr 1996; 128:329-335.
16. Calderón ECA, Ruano AJM, Martínez AA et al.. Hemangiomatosis Torácica Masiva en Pediatría Acta Ped Mex1996; 17:38-41.
17. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E et al. Infants with Kasabach Merriett Syndrome do not have " true" hemangiomas J Pediatr 1997; 130:631-40.
18. Seo SK, Suth JC, NaGY Kasabach-Merritt Syndrome: identification of platelet trapping in a tufted angioma by immunohistochemistry technique using monoclonal antibody to CD61 Pediatr Dermatol 1999;16:392-4.
19. Larsen EC, Zinkham WH, Eggleston JC, Zitelli BJ Kasabach Merritt Syndrome: therapeutic Considerations Pediatrics 1987; 79: 971-980.
20. Stratte EG, Tope WD, Johnson CL et al. Multimodal management of diffuse neonatal hemangiomatosis. J Am Acad dermatol 1996 ;34: 337-42.
21. Servin VLA, Mena CCA, Arroyo PAI, Sadowinski PS Hemangiomatosis neonatal difusa Bol Med Hosp Infant Mex 2000;57:81-86.
22. Pereyra R, Andrassy RJ, Mahour GH Management of Massive hepatic Hemangiomas in Infants and Children: A review of 13 cases. Pediatrics 1982; 70: 254-258.
23. White CW, Sondheimer HM, Crouch EC et al. Treatment of Pulmonary Hemangiomatosis with Recombinant Interferon Alfa 2a. N Eng J Med 1989; 320: 1197-1200.
24. Garzon M Hemangiomas: update on classification, clinical presentation, and associated anomalies. Cutis 2000; 66: 325-8.
25. Frieden IJ Which hemangiomas to treat-- and how? Arch dermatol 1997; 133: 1593-1595.

26. Lanigan SW Treatment of vascular naevi in children. *Hosp Med* 2001; 62: 144-147.
27. Blei F. New Clinical observations in hemangiomas *Sem Cutan Med Sur* 1999;18:187-94.
28. Rogers M Treatment of angiomas: a modern commentary. *Australas J dermatol* 2000;41:S8 91.
29. Enjolras O, Mulliken JB The Current Management of Vascular Birthmarks *Ped Dermatol* 1993; 10: 311-333.
30. Nelson LB, Melick JE, Harley RB Intralesional Corticosteroid injections for infantile Hemangiomas of the Eyelid *Pediatrics* 1984;74: 241-245.
31. Rothman K Pulsed Dye laser Therapy for Infants and Children *Sem Dermatol* 1995; 14: 75-78.
32. Folkman J Toward a New Understanding of Vascular Proliferative Disease in Children *Pediatrics* 1984; 74: 850-856.
33. Folkman J, Klagsbrun M, Angiogenic factors *Science* 1987: 442-446.
34. Folkman J, Ingber DE Angiostatic Steroids. Method of Discovery and Mechanism of Action *Ann Surg* 1987;206: 374-383.
35. Folkman J, Clinical Applications of research of Angiogenesis *N Eng J Med* 1995;28:1757-63.
36. Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz A et al. Antiangiogenic therapy of recurrent giant cell tumor of the mandible with Interferon Alfa 2^α. *Pediatrics* 1999;103:1145-1149.
37. Baron S, Tying SK, Fleischmann R et al. The Interferons. Mechanisms of action and Clinical applications *JAMA* 1991; 266:1375-1383.
38. Brouty-Boye D, Zetter B Inhibition of Cell Motility by Interferon *Science* 1980 ; 208: 516-18
39. Sgong R, Fuehrhapterv C, Boeck G et al Induction of apoptosis in a human dermal microvascular endothelial cells and infantile hemangiomas by Interferon-alpha *Int Arch Allergy Immunol* 1998; 117: 209-14.
40. Palmieri G, Montella L, Martignetti A, Bianco AR Interferon alpha-2a at low doses as long term Antiangiogenic treatment of a metastatic intracranial hemangioendothelioma: a case report. *Oncol Rep* 2000; 7: 145-9.

41. Adams F, Quesada JR, Gutterman JU Neuropsychiatric Manifestations of Human Leukocyte Interferon Therapy in Patients with Cancer JAMA 1984, 252: 938-941
42. White CW , Wolf SJ, Korones DN et al Treatment of childhood angiomatous disease with recombinant Interferon alfa 2a J Pediatrics 1991;118:59-66.
43. Castello MA , Ragni G, Antimi A et al Successful management with Interferon alpha 2a after prednisone therapy failure in an infant with a giant cavernous hemangioma Med Pediatr Oncol 1997;28: 213-215.
44. Nako Y, Fukushima N, Igarashi T et al. Successful Interferon therapy in a neonate with life threatening Kasabach-Merritt syndrome. J Perinatol 1997; 17: 244-7.
45. Ettlinger JJ, Fleming PJ, Joffe HS, Kennedy CT Cavernous hemangioma with Kasabach Merritt syndrome: treatment with alpha-Interferon. J R Soc Med 1996; 89: 55P-5P.
46. Orchard PJ, Smith CM, Woods WG et al Treatment of Hemangioendotheliomas with Alpha Interferon The Lancet 1989 ;2: 565-67.
47. Ezekowitz RA, Phil D, Mulliken JB, Folkman J Interferon Alfa "a therapy for life treating Hemangiomas of infancy" N Eng J Med 1992;326:1456-1463.
48. Teillac-Hamel D, De Prost Y, Bodemer C et al. Serious Childhood angiomas : unsuccessful alpha-2b Interferon treatment. A report of four cases B J Dermatol 1993; 129: 473-476.
49. Loughnan M, Elder J, Kemp A Treatment of massive orbital capillary hemangioma with interferon alpha 2b :Short term results. Arch Ophthalmol 1992;110:1366-7.
50. Hatley RM, Sabio H Holley CG Successful management of an infant with a giant hemangioma of the retroperitoneum and Kasabach-Merritt Syndrome with alpha interferon J Pediatr Surg 1993;28:1356-9.
51. Rickcetts RR, Hatley RM, Corden BJ et al Interferon alpha 2a for treatment of complex Hemangiomas of infancy and childhood Ann Surg 1994; 219:605-612.
52. Ohlms LA, McGill TJ, Jones DT Interferon alpha 2a therapy for airway hemangiomas

- Ann Otol Rhinol Laryngol 1994;103:1-8.
53. Mac Arthur CJ, senders CW, Katz J. The use of the interferon alpha 2a for the life threatening hemangiomas Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1995;121:690-3.
 54. Le Luyer B, Duquenoy A, Poisot J . et al . Use of Interferon in a case of hepatic hemangioma. Arch Pediatr 2000;7:12014.
 55. Chung T, Hoffer FA, Burrows PE et al MR imaging of hepatic hemangiomas of infancy and changes seen with Interferon alpha -2a treatment. Pediatr Radiol 1996; 26: 321-8.
 56. Garmendia G, Miranda N, Borroso S et al. Regresión of infancy hemangiomas with recombinant IFN -alpha 2b.J Interferon Cytokine Res 2001;21:31-38.
 57. Soumekh B, Adams GL, Shapiro RS Treatment of head and neck hemangiomas with recombinant Interferon alpha 2B. Ann Otol Rhinol Laryngol 1996;105:201-206.
 58. Bauman NM, Burke DK, Smith RJ Treatment of massive or life-threatening hemangiomas with recombinant alpha (2a) -Interferon. Otolaryngol Head neck Surg 1997; 117: 99-110.
 59. Tryfonas GI, Tsikopoulos G, Liasidou E et al. Conservative treatment of hemangiomas in infancy and childhood with Interferon alpha 2a Pediatr Surg Int 1998;13:590-93.
 60. Grimal I, Duveau E, Enjolras O et al. Effectiveness and dangers of Interferon -alpha in the treatment of severe hemangiomas in infants Arc Pediatr 2000; 7: 163-7.
 61. Labreze LC, Labbe L, Greiner N et al. Severe hemangiomas treated with Interferon alpha 2-b: seven cases. Ann Dermatol 1998; 125: 174-178.
 62. Castanon M, Mayo J, Munoz ME et al Interferon treatment of giant hemangioma Cir Pediatr 1999; 12: 80-82.
 63. Hastings MM, Milot J, Barsoum-Homsy M et al Recombinant Interferon alfa -2b in the treatment of vision threatening capillary hemangiomas in childhood JAAPOS 1997; 1: 226-230.
 64. Greiwald JH , Burke DK, Bonthius DJ et al An update on the treatment of hemangiomas in children with Interferon alfa-2a Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999; 125: 21-7.

65. Blei F, Orlow ST, Geronemus RG Supraumbilical Midabdominal Raphe, Sternal Atresia, and Hemangiomas in an Infant: response of Hemangioma to Laser and Interferon Alfa -2a. *Ped Dermatol* 1993;10: 71-76.
66. Worle H Interferon alpha -2a therapy in haemangiomas of infancy: spastic diplegia as a severe complication. *Eur J Pediatr* 1999; 158:344-346.
67. Egbert JE Nelson SC Neurologic toxicity associated with Interferon alfa treatment of capillary hemangioma *JAAPOS* 1997; 1:226-30.
68. Yanai S Development of a testicular haemangioma after therapy for hepatic haemangioma : a case report *Eur J Pediatr* 1997; 156: 784-6.
69. Labreze LC, Taib A Caution with regard to the efficacy Interferon alfa-2b in the treatment of giant hemangiomas *Arch dermatol* 1998; 134: 1297-8.
70. Rampini E, Rampini P, Ocella C Interferon alpha 2b for treatment of complex cutaneous haemangiomas of infancy: a reduced dosage schedule *Br J Dermatol* 2000; 142:189-91.